Machine Translated by Google

HOVEDPUNKTER I ORDINERINGSINFORMATIONEN

Disse hovedpunkter indeholder ikke alle de oplysninger, der er nødvendige for at bruge PREVNAR 13 sikkert og effektivt. Se den fulde produktinformation for PREVNAR 13.

PREVNAR 13 (Pneumokok 13-valent konjugatvaccine) [Difteri CRM197 Protein])
Suspension til intramuskulær injektion
Førstegangsgodkendelse i USA: 2010

----------------------------SENESTE **STORE** ÆNDRINGER------------------------

Indikationer og brug (1.3) 7/2016

Vaccinationsplan for børn, der tidligere er vaccineret med Prevnar pneumokok 7-valent

Konjugatvaccine (difteri CRM197 -protein) (2.5) Fjernelse 3/2017 Vaccinationsplan for voksne på 18 år og derover (2.6) 7/2016

Kontraindikationer (4) 7/2016

-------------------------- **INDIKATIONER OG BRUG** --------------------------

Hos børn i alderen 6 uger til 5 år (før 6-års fødselsdagen) Prevnar 13 er indiceret til:

- aktiv immunisering til forebyggelse af invasiv sygdom forårsaget af *Streptococcus pneumoniae* serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F. (1.1)
- aktiv immunisering til forebyggelse af mellemørebetændelse forårsaget af *S. pneumoniae* serotyper 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F. Der er ingen data tilgængelige om otitis media-effekt for serotyperne 1, 3, 5, 6A, 7F og 19A. (1.1)

Hos børn i alderen 6 år til 17 år (før 18-års fødselsdagen) er Prevnar 13 indiceret til: aktiv immunisering til forebyggelse af invasiv sygdom forårsaget af *S. pneumoniae* serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F. (1.2)

Hos voksne på 18 år og derover er Prevnar 13 indiceret til: aktiv immunisering til forebyggelse af lungebetændelse og invasiv sygdom forårsaget af *S. pneumoniae* serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F. (1.3)

Begrænsninger ved brug og effektivitet af Prevnar 13

Prevnar 13 beskytter ikke mod sygdom forårsaget af *S. pneumoniae* serotyper, der ikke er i vaccinen. (1.4)

----------------------- **DOSERING OG ADMINISTRATION** --------------------

Børn fra 6 uger til 5 år: Immuniseringsserien med fire doser består af en intramuskulær injektion på 0,5 ml administreret i alderen 2, 4, 6 og 12-15 måneder. (2.3)

Børn i alderen 6 til 17 år: en enkelt dosis. (2,5)
Voksne 18 år og ældre: en enkelt dosis. (2,6)

-------------------------**DOSERINGSFORMER OG STYRKER** -----------------

0,5 ml suspension til intramuskulær injektion, leveret i en enkeltdosis fyldt sprøjte. (3)

--------------------------**KONTRAINDIKATIONER** ------------------------------------

Alvorlig allergisk reaktion (f.eks. anafylaksi) over for nogen af komponenterne i Prevnar 13 eller nogen vaccine, der indeholder difteritoksoid. (4)

--------------------------- **ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER** ------------------

Apnø efter intramuskulær vaccination er observeret hos nogle for tidligt fødte spædbørn. Beslutninger om, hvornår en intramuskulær vaccine, herunder Prevnar 13, skal administreres til for tidligt fødte spædbørn, bør baseres på en overvejelse af det enkelte spædbarns medicinske status og de potentielle fordele og mulige risici ved vaccination. (5.3)

---------------------------- **BIVIRKNINGER**----------------------------

- Hos spædbørn og småbørn vaccineret i alderen 2, 4, 6 og 12-15 måneder i amerikanske kliniske forsøg var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger (>5%) irritabilitet (>70%), ømhed på injektionsstedet (>50%), nedsat appetit (>40%), nedsat søvn (>40%), øget søvn (>40%), feber (>20%), rødme på injektionsstedet (>20%) og hævelse på injektionsstedet (>20%). (6.1)

Hos børn i alderen 5 til 17 år var de hyppigst rapporterede bivirkninger (>5%) ømhed på injektionsstedet (>80%), rødme på injektionsstedet (>30%), hævelse på injektionsstedet (>30%), irritabilitet (>20%), nedsat appetit (>20%), øget søvn (>20%), feber (>5%) og nedsat søvn (>5%). (6.1) Hos voksne i alderen 18 år og derover var de hyppigst rapporterede bivirkninger (>5%) smerter på injektionsstedet (>50%), træthed (>30%), hovedpine (>20%), muskelsmerter (>20%), ledsmerter (>10%), nedsat appetit (>10%), rødme på injektionsstedet (>10%), hævelse på injektionsstedet (>10%), begrænsning af armbevægelse (>10%), opkastning (>5%), feber (>5%), kulderystelser (>5%) og udslæt (>5%). (6.2)

For at rapportere MISTÆNKEDE BIVIRKNINGER, kontakt Wyeth Pharmaceuticals Inc. på 1-800-438-1985 eller VAERS på 1-800-822-7967 eller http://vaers.hhs.gov.

---------------------- **BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER** ----- ...

Pædiatrisk brug: Sikkerheden og effektiviteten af Prevnar 13 hos børn under 6 uger er ikke fastslået. (8.4)

Se 17 for INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

Revideret: 8/2017

Machine Translated by Google

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER: INDHOLD*

1 INDIKATIONER OG BRUG

1.1 Børn fra 6 uger til 5 år 1.2 Børn fra 6 år til 17 år

1.3 Voksne på 18 år og derover
1.4 Begrænsninger ved brug og effektivitet af Prevnar 13

2 DOSERING OG ADMINISTRATION

2.1 Forberedelse til administration 2.2
Administrationsinformation 2.3
Vaccinationsplan for spædbørn og småbørn 2.4 Vaccinationsplan
for uvaccinerede børn i alderen 7 måneder til 5 år

2.5 Vaccinationsplan for børn i alderen 6 år til 17 år

2.6 Vaccinationsplan for voksne på 18 år og derover 3 DOSERINGSFORMER OG
STYRKER 4 KONTRAINDIKATIONER 5 ADVARSLER OG
FORHOLDSREGLER

5.1 Håndtering af allergiske reaktioner 5.2 Ændret
immunkompetence 5.3 Apnø hos for tidligt
fødte børn 6 BIVIRKNINGER

6.1 Erfaring fra kliniske forsøg med Prevnar 13 hos børn i alderen 6 uger til og
med 17 år 6.2 Erfaring fra kliniske forsøg
med Prevnar 13 hos voksne ÿ18 år

6.3 Erfaringer efter markedsføring med Prevnar 13 hos spædbørn
og småbørn

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER 7.1
Samtidige immuniseringer 7.2
Immunsuppressive terapier 7.3
Febernedsættende
midler 7.4 Tidligere vaccination med PPSV23

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER 8.1 Graviditet

8.2 Amning 8.4
Pædiatrisk brug 8.5
Geriatrisk brug 8.6
Højrisikopopulationer 11
BESKRIVELSE 12 KLINISK
FARMAKOLOGI
12.1 Virkningsmekanisme
13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI

13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet
14 KLINISKE STUDIER 14.1
Effektivitetsdata
14.2 Prevnar 13 kliniske forsøg med børn i alderen 6 uger til 17 år

14.3 Prevnar 13 Kliniske forsøg med immunogenicitet hos voksne 14.4 Samtidig
vaccineadministration 15 REFERENCER 16 LEVERING/
OPBEVARING OG
HÅNDTERING 17 PATIENTRÅDGIVNINGSINFORMATION

*Afsnit eller underafsnit, der er udeladt fra den fulde produktinformation, er ikke anført

Machine Translated by Google

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER

1 INDIKATIONER OG BRUG

1.1 Børn fra 6 uger til 5 år

Prevnar 13® er indiceret til børn fra 6 uger til 5 år (før 6-års fødselsdagen).
for:

Aktiv immunisering til forebyggelse af invasiv sygdom forårsaget af *Streptococcus pneumoniae* serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F.
aktiv immunisering til forebyggelse af mellemørebetændelse forårsaget af *S. pneumoniae* serotyperne 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F. Der er ingen data tilgængelige om otitis medias effekt for serotyperne 1, 3, 5, 6A, 7F og 19A.

1.2 Børn i alderen 6 år til 17 år

Hos børn i alderen 6 år til 17 år (før 18-års fødselsdagen) er Prevnar 13 indiceret til:

aktiv immunisering til forebyggelse af invasiv sygdom forårsaget af *S. pneumoniae* serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F.

1.3 Voksne på 18 år og derover

Hos voksne på 18 år og derover er Prevnar 13 indiceret til:

Aktiv immunisering til forebyggelse af lungebetændelse og invasiv sygdom forårsaget af *S. pneumoniae* serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F.

1.4 Begrænsninger ved brug og effektivitet af Prevnar 13

Prevnar 13 beskytter ikke mod sygdom forårsaget af *S. pneumoniae*- serotyper, som ikke findes i vaccinen.

2 DOSERING OG ADMINISTRATION

2.1 Forberedelse til administration

Da dette produkt er en suspension indeholdende et adjuvans, skal det rystes kraftigt umiddelbart før brug for at opnå en homogen, hvid suspension i vaccinebeholderen. Vaccinen må ikke anvendes, hvis den ikke kan resuspenderes. Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration *[se beskrivelse (11)].* Dette produkt bør ikke anvendes, hvis der findes partikler eller misfarvning.

Bland ikke Prevnar 13 med andre vacciner/produkter i samme sprøjte.

Machine Translated by Google

2.2 Administrationsoplysninger

Kun til intramuskulær injektion.

Hver dosis på 0,5 ml skal injiceres intramuskulært ved hjælp af en steril nål, der er fastgjort til den medfølgende fyldte sprøjte. De foretrukne injektionssteder er den anterolaterale del af låret hos spædbørn og deltoidmusklen i overarmen hos småbørn, børn og voksne. Vaccinen bør ikke injiceres i glutealområdet eller områder, hvor der kan være en større nervestamme og/eller et blodkar.

2.3 Vaccinationsplan for spædbørn og småbørn

Prevnar 13 skal administreres som en serie med fire doser i alderen 2, 4, 6 og 12-15 måneder.

Tabel 1: Vaccinationsplan for spædbørn og småbørn

Dosis	Dosis 1a,b	Dosis 2b	Dosis 3b	Dosis 4c
Alder ved dosis	2 måneder	4 måneder	6 måneder	12-15 måneder

[a] Dosis 1 kan gives allerede fra 6 ugers alderen.
Det anbefalede doseringsinterval er 4 til 8 uger.
[c] Den fjerde dosis bør administreres i alderen cirka 12-15 måneder og mindst 2 måneder efter den tredje dosis.

2.4 Vaccinationsplan for uvaccinerede børn fra 7 måneder til 5 år Alder

For børn i alderen 7 måneder til 5 år, som ikke har fået Prevnar® eller Prevnar 13, gælder catch-up-planen i tabel 2:

Tabel 2: Vaccinationsplan for uvaccinerede børn i alderen 7 måneder til 5 år

Alder ved første dosis Samlet antal doser på 0,5 ml	
7-11 måneders alder	3 [a]
12-23 måneders alder	2 [b]
24 måneder til 5 år (før 6-års fødselsdagen)	1

[a] De første 2 doser med mindst 4 ugers mellemrum; tredje dosis efter etårsfødslen, med mindst 2 måneders mellemrum fra den anden dosis.
To doser med mindst 2 måneders mellemrum.

Immunresponserne induceret af denne catch-up-plan kan resultere i lavere antistofkoncentrationer for nogle serotyper sammenlignet med antistofkoncentrationer efter 4 doser Prevnar 13 (givet i alderen 2, 4, 6 og 12-15 måneder). Hos børn i alderen 24 måneder til 5 år,
Lavere antistofkoncentrationer blev observeret for nogle serotyper sammenlignet med antistofkoncentrationer efter 3 doser Prevnar 13 (givet efter 2, 4 og 6 måneder).

2,5 Vaccinationsplan for børn i alderen 6 år til 17 år

Hos børn i alderen 6 til 17 år gives Prevnar 13 som en enkelt dosis. Hvis Prevnar tidligere er blevet givet, skal der gå mindst 8 uger, før Prevnar 13 gives.

Machine Translated by Google

2.6 Vaccinationsplan for voksne på 18 år og derover

Prevnar 13 administreres som en enkelt dosis.

3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER

Prevnar 13 er en suspension til intramuskulær injektion, der fås i 0,5 ml enkeltdosis-præfyldte sprøjter.

4 KONTRAINDIKATIONER

Alvorlig allergisk reaktion (f.eks. anafylaksi) over for en hvilken som helst bestanddel af Prevnar 13 eller en vaccine indeholdende difteritoksoid *[se beskrivelse (11)].*

5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

5.1 Håndtering af allergiske reaktioner

Adrenalin og andre passende midler, der anvendes til behandling af umiddelbare allergiske reaktioner, skal være umiddelbart tilgængelige, hvis der opstår en akut anafylaktisk reaktion efter administration af Prevnar 13.

5.2 Ændret immunkompetence

Personer med ændret immunkompetence, herunder personer med højere risiko for invasiv pneumokoksygdom (f.eks. personer med medfødt eller erhvervet miltdysfunktion, HIV-infektion, malignitet, hæmatopoietisk stamcelletransplantation, nefrotisk syndrom), kan have reducerede antistofresponser på immunisering med Prevnar 13 *[se Anvendelse i specifikke populationer (8.6)].*

5.3 Apnø hos for tidligt fødte børn

Apnø efter intramuskulær vaccination er observeret hos nogle for tidligt fødte spædbørn. Beslutninger om, hvornår en intramuskulær vaccine, inklusive Prevnar 13, skal administreres til for tidligt fødte spædbørn, bør baseres på en overvejelse af det enkelte spædbarns medicinske status og de potentielle fordele og risici ved vaccination.

6 BIVIRKNINGER

Da kliniske forsøg udføres under vidt forskellige forhold, kan bivirkningsrater observeret i kliniske forsøg med en vaccine ikke direkte sammenlignes med rater i kliniske forsøg med en anden vaccine og afspejler muligvis ikke de rater, der observeres i praksis.

Machine Translated by Google

6.1 Kliniske forsøgserfaringer med Prevnar 13 hos børn efter 6 uger 17 år gammel

Sikkerheden af Prevnar 13 blev evalueret i 13 kliniske forsøg, hvor 4.729 spædbørn (fra 6 uger til 11 måneder) og småbørn (fra 12 måneder til 15 måneder) modtog mindst én dosis Prevnar 13, og 2.760 spædbørn og småbørn modtog mindst én dosis Prevnar aktiv kontrol. Sikkerhedsdata for de første tre doser er tilgængelige for alle 13 spædbørnsstudier; dosis 4-data er tilgængelige for 10 studier; og data for 6-måneders opfølgning er tilgængelige for 7 studier. Vaccinationsplanen og de samtidige vaccinationer, der blev anvendt i disse spædbørnsforsøg, var i overensstemmelse med landespecifikke anbefalinger og lokal klinisk praksis.

Der var ingen væsentlige forskelle i demografiske karakteristika mellem vaccinegrupperne. Racemæssigt var 84,0 % af forsøgspersonerne hvide, 6,0 % var sorte eller afroamerikanere, 5,8 % var asiater, og 3,8 % var af 'anden' race (de fleste af disse var biraciale). Samlet set var 52,3 % af forsøgspersonerne drengebørn.

Tre studier i USA (studie 1, 2 og 3)1,2,3 evaluerede sikkerheden af Prevnar 13, når administreres samtidig med rutinemæssige amerikanske børnevaccinationer i alderen 2, 4, 6 og 12-15 måneder. Opfordrede lokale og systemiske bivirkninger blev registreret dagligt af forældre/værger ved hjælp af en elektronisk dagbog i 7 på hinanden følgende dage efter hver vaccination. For uopfordrede bivirkninger blev forsøgspersonerne overvåget fra administration af den første dosis indtil en måned efter spædbarnsserien og i en måned efter administration af småbørnsdosis.
Oplysninger om uopfordrede og alvorlige bivirkninger, nydiagnosticerede kroniske medicinske tilstande og hospitalsindlæggelser siden sidste besøg blev indsamlet under klinikbesøget i forbindelse med den fjerde studiedosis og under et scriptet telefoninterview 6 måneder efter den fjerde studiedosis.
Alvorlige bivirkninger blev også indsamlet i hele studieperioden. Samlet set viser sikkerhedsdataene en lignende andel af Prevnar 13- og Prevnar-patienter, der rapporterede alvorlige bivirkninger. Blandt de amerikanske studiepersoner rapporterede en lignende andel af Prevnar 13- og Prevnar-modtagere anmodede lokale og systemiske bivirkninger samt uopfordrede bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger i alle kliniske studier af spædbørn og småbørn

Alvorlige bivirkninger blev indsamlet i hele studieperioden for alle 13 kliniske forsøg. Denne rapporteringsperiode er længere end den 30-dages periode efter vaccination, der anvendes i nogle vaccineforsøg. Den længere rapporteringsperiode kan have resulteret i, at alvorlige bivirkninger er blevet rapporteret hos en højere procentdel af forsøgspersoner end for andre vacciner. Alvorlige bivirkninger rapporteret efter vaccination hos spædbørn og småbørn forekom hos 8,2% blandt Prevnar 13-modtagere og 7,2% blandt Prevnar-modtagere. Alvorlige bivirkninger observeret i forskellige studieperioder for henholdsvis Prevnar 13 og Prevnar var: 1) 3,7% og 3,5% fra dosis 1 til blodprøven cirka 1 måned efter spædbarnsserien; 2) 3,6% og 2,7% fra blodprøven efter spædbarnsserien til småbørnsdosis; 3) 0,9% og 0,8% fra småbørnsdosis til blodprøven.
cirka 1 måned efter dosis til småbørn og 4) 2,5 % og 2,8 % i løbet af den 6 måneder lange opfølgningsperiode efter den sidste dosis.

De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger var i systemorganklassen 'Infektioner og parasitære sygdomme', herunder bronkiolitis (0,9 %, 1,1 %), gastroenteritis (0,9 %, 0,9 %) og lungebetændelse (0,9 %, 0,5 %) for henholdsvis Prevnar 13 og Prevnar.

Machine Translated by Google

Der var 3 (0,063%) dødsfald blandt Prevnar 13-modtagere og 1 (0,036%) dødsfald blandt Prevnar-modtagere, alle som følge af vuggedød (SIDS). Disse vuggedødsrater er i overensstemmelse med offentliggjorte aldersspecifikke baggrundsrater for vuggedød fra år 2000.

Blandt 6.839 forsøgspersoner, der modtog mindst 1 dosis Prevnar 13 i kliniske forsøg udført globalt, blev der rapporteret 1 bivirkning i forbindelse med hypotonisk-hyporesponsiv episode (0,015%).
Blandt 4.204 forsøgspersoner, der modtog mindst 1 dosis Prevnar i kliniske forsøg udført globalt, blev der rapporteret 3 bivirkninger i forbindelse med hypotonisk-hyporesponsive episoder (0,071%).
Alle 4 hændelser forekom i et enkelt klinisk forsøg i Brasilien, hvor forsøgspersonerne fik helcelle-kighostevaccine samtidig med Prevnar 13 eller Prevnar.

Anmodede bivirkninger i de tre amerikanske spædbørns- og småbørnsstudier

I alt 1.907 forsøgspersoner modtog mindst 1 dosis Prevnar 13, og 701 forsøgspersoner modtog mindst 1 dosis Prevnar i de tre amerikanske studier (studie 1, 2 og 3)1,2,3 . De fleste forsøgspersoner var hvide.
(77,3%), 14,2% var sorte eller afroamerikanere, og 1,7% var asiater; 79,1% af forsøgspersonerne var ikke-spansktalende og ikke-latinoer, og 14,6% var spansktalende eller latinoer. Samlet set var 53,6% af forsøgspersonerne drengebørn.

Forekomsten og sværhedsgraden af de anmodede bivirkninger, der forekom inden for 7 dage efter hver dosis af Prevnar 13 eller Prevnar administreret til amerikanske spædbørn og småbørn, er vist i tabel 3 og 4.

Machine Translated by Google

Tabel 3: Procentdel af amerikanske spædbørns- og småbørnspatienter, der rapporterede ønskede lokale reaktioner på Prevnar 13- eller Prevnar-injektionsstederne Inden for 7 dage efter hver vaccination i alderen 2, 4, 6 og 12-15 måneder

	Dosis 1		**Dosis 2**		**Dosis 3**		**Dosis 4**	
Graderet lokalt Reaktion	**Prevnar 13** (Nb =1375-) 1612) %	**Prevnar** (Nb =516-) 606) %	**Prevnar 13** (Nb =1069-) 1331) %	**Prevnar** (Nb =405-) 510) %	**Prevnar 13** (Nb =998-) 1206) %	**Prevnar** (N b=348- 446) %	**Prevnar 13** (Nb =874-) 1060) %	**Prevnar** (Nb =283- 379) %
Rødme								
Enhver	24.3	26,0	33,3	29,7	37,1	36,6	42,3	45,5
Mild	23.1	25.2	31,9	28,7	35,3	35,3	39,5	42,7
Moderat	2.2	1,5	2.7	2.2	4.6	5.1	9.6	13,4 dage
Alvorlig	0	0	0	0	0	0	0	0
Hævelse								
Enhver	20.1	20,7	25.2	22,5	26,8	28,4	31,6	36,0 dage
Mild	17.2	18,7	23,8	20,5	25.2	27,5	29,4	33,8
Moderat	4.9	3,9	3.7	4.9	3,8	5,8	8.3	11,2 dage
Alvorlig	0	0	0,1	0	0	0	0	0
Ømhed								
Enhver	62,5	64,5	64,7	62,9	59,2	60,8	57,8	62,5
Forstyrrer bevægelsen af lemmerne	10.4	9.6	9,0	10,5	8.4	9,0	6,9	5.7

¨ Dataene stammer fra tre primære amerikanske sikkerhedsstudier (det amerikanske fase 2-spædbørnsstudie [National Clinical Trial (NCT) nummer NCT00205803] Studie 1, det amerikanske noninferioritetsstudie [NCT00373958] Studie 2, og det amerikanske lot-konsistensstudie [NCT00444457] Studie 3). Alle spædbørn modtog samtidig rutinemæssig spædbørnsimmunisering. Samtidige vacciner og pneumokokkonjugatvacciner blev administreret i forskellige lemmer.

[b] Antal forsøgspersoner, der rapporterede Ja i mindst 1 dag eller Nej for alle dage.
[c] Diametrene blev målt i kaliberenheder med hele tal fra 1 til 14 eller 14+. Én kaliberenhed = 0,5 cm. Målene blev rundet op til nærmeste hele tal. Intensiteten af induration og erytem blev derefter karakteriseret som mild (0,5-2,0 cm), moderat (2,5-7,0 cm) eller svær (>7,0 cm).

[d] Statistisk signifikant forskel p <0,05. Ingen justeringer for multiplicitet.

Machine Translated by Google

Tabel 4: Procentdel af amerikanske spædbørns- og småbørnspatienter, der rapporterede ønskede systemiske bivirkninger inden for 7 dage efter hver Vaccination i alderen 2, 4, 6 og 12-15 måneder a,b

	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3		Dosis 4	
Graderet Systemisk Begivenheder	**Prevnar 13** (Na = 1360 - 1707) %	**Prevnar** (Na =497- 640) %	**Prevnar 13** (Na = 1084- 1469) %	**Prevnar** (Na =409- 555) %	**Prevnar 13** (Na =997- 1361) %	**Prevnar** (Na =354- 521) %	**Prevnar 13** (Na =850- 1227) %	**Prevnar** (Na = 278- 436) %
Feber								
Enhver	24.3	22.1	36,5	32,8	30,3	31,6	31,9	30,6
Mild	23,6	21,7	34,9	31,6	29.1	30,2	30,3	30,0
Moderat	1.1	0,6	3.4	2,8	4.2	3.3	4.4	4.6
Alvorlig	0,1	0,2	0,1	0,3	0,1	0,7	1.0	0
Nedsat appetit	48,3	43,6	47,8	43,6	47,6	47,6	51,0	49,4
Irritabilitet	85,6	83,6	84,8	80,4	79,8	80,8	80,4	77,8
Øget søvn	71,5	71,5	66,6	63,4	57,7	55,2	48,7	55,1
Nedsat søvn	42,5	40,6	45,6	43,7	46,5	47,7	45,3	40,3

a Antal forsøgspersoner, der rapporterede Ja i mindst 1 dag eller Nej for alle dage.

b Dataene stammer fra tre primære amerikanske sikkerhedsstudier (det amerikanske fase 2-studie med spædbørn [NCT00205803] Studie 1, det amerikanske non-inferioritetsstudie [NCT00373958] Studie 2 og det amerikanske lot-konsistensstudie [NCT00444457] Studie 3). Alle spædbørn modtog samtidig rutinemæssig spædbørnsimmunisering. Samtidige vacciner og pneumokokkonjugatvacciner blev administreret i forskellige lemmer.

c Febergraderinger: Mild (ÿ38°C men ÿ39°C), Moderat (>39°C men ÿ40°C) og Svære (>40°C). Ingen andre systemiske hændelser end feber blev graderet. Forældre rapporterede brugen af febernedsættende medicin til behandling eller forebyggelse af symptomer hos 62 til 75% af forsøgspersonerne efter en af de 4 doser. Der var ingen statistiske forskelle i hyppigheden af rapporterede bivirkninger mellem Prevnar 13- og Prevnar-grupperne.

Incidensraterne for enhver form for feber (ÿ38,0 °C) var ens på dag 1 og 2 efter hver dosis Prevnar 13 sammenlignet med efter hver dosis Prevnar administreret til amerikanske spædbørn og småbørn (dag 1 = vaccinationsdagen). Efter dosis 1 blev feber rapporteret hos 11,0-12,7 % på dag 1 og 6,4-6,8 % på dag 2. Efter dosis 2 blev feber rapporteret hos 12,3-13,1 % på dag 1 og 12,5-12,8 % på dag 2. Efter dosis 3 blev feber rapporteret hos 8,0-9,6 % på dag 1 og 9,1-10,5 % på dag 2. Og efter dosis 4 blev feber rapporteret hos 6,3-6,4 % på dag 1 og 7,3-9,7 % på dag 2.

Uopfordrede bivirkninger i de tre amerikanske sikkerhedsstudier for spædbørn og småbørn

Følgende blev vurderet som bivirkninger baseret på erfaring med Prevnar 13 i kliniske forsøg.

Reaktioner, der forekommer hos mere end 1% af spædbørn og småbørn: diarré, opkastning og udslæt.

Reaktioner, der forekommer hos mindre end 1% af spædbørn og småbørn: gråd, overfølsomhedsreaktion (herunder ansigtsødem, dyspnø og bronkospasme), anfald (herunder feberkramper) og urticaria eller urticaria-lignende udslæt.

Machine Translated by Google

Sikkerhedsvurderinger i catch-up-studierne hos spædbørn og børn op til 5 år

I et catch-up-studie4 udført i Polen (studie 4) blev 354 børn (7 måneder til 5 år), der fik mindst én dosis Prevnar 13, også overvåget for sikkerhed. Alle forsøgspersoner i dette studie var hvide og ikke-spansktalende. Samlet set var 49,6 % af forsøgspersonerne drengebørn. Forekomsten og sværhedsgraden af de anmodede bivirkninger, der forekom inden for 4 dage efter hver dosis Prevnar 13 administreret til pneumokokvaccine-naive børn i alderen 7 måneder til 5 år, er vist i tabel 5 og 6.

Tabel 5: Procentdel af forsøgspersoner i alderen 7 måneder til 5 år, der rapporterede ønskede lokale reaktioner inden for 4 dage efter Hver Catch-Up Prevnar 13-vaccination

	7 til 11 måneder			**12 til 23 måneder**		**24 måneder til 5 år**
Gradueret lokal reaktion	**Dosis 1** N [b]=86 %	**Dosis 2** N [b]=86-87 %	**Dosis 3** N [b]=78-82 %	**Dosis 1** N [b]=108-110 %	**Dosis 2** N [b]=98-106 %	**Dosis 1** N [b]=147-149 %
Rødme						
Enhver	48,8	46,0	37,8	70,0	54,7	50,0
Mild	41,9	40,2	31.3	55,5	44,7	37,4
Moderat	16.3	9.3	12,5	38,2	25,5	25,7
Alvorlig	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Hævelse						
Enhver	36,0	32,2	25,0	44,5	41,0	36,9
Mild	32,6	28,7	20,5	36,7	36,2	28.2
Moderat	11.6	14,0	11.3	24,8	12.1	20.3
Alvorlig	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ømhed						
Enhver	15.1	15.1	15.2	33,3	43,7	42,3
Forstyrrer bevægelsen af lemmerne	1.2	3,5	6.4	0,0	4.1	4.1

[¨] Undersøgelse udført i Polen (NCT00452452) Undersøgelse 4.
[b] Antal forsøgspersoner, der rapporterede Ja i mindst 1 dag eller Nej for alle dage.
[c] Diametrene blev målt i hele tal fra 1 til 14 eller 14+. Én tal = 0,5 cm. Målene blev rundet op til nærmeste hele tal. Intensiteten af rødme og hævelse blev derefter karakteriseret som mild (0,5-2,0 cm), moderat (2,5-7,0 cm) eller svær (>7,0 cm).

Machine Translated by Google

Tabel 6: Procentdel af forsøgspersoner i alderen 7 måneder til 5 år, der rapporterede anmodet om systemisk behandling Bivirkninger inden for 4 dage efter hver opfølgningsvaccination med Prevnar 13

	7 til 11 måneder			12 til 23 måneder		24 måneder til 5 år
Systemisk reaktion	**Dosis 1** N [b]=86-87 %	**Dosis 2** N [b]=86-87 %	**Dosis 3** N [b]=78-81 %	**Dosis 1** N [b]=108 %	**Dosis 2** N [b]=98-100 %	**Dosis 1** N [b]=147-148 %
Feber						
Mild	3.4	8.1	5.1	3.7	5.1	0,7
Moderat	1.2	2.3	1.3	0,9	0,0	0,7
Alvorlig	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Nedsat appetit	19,5	17.2	17,5	22.2	25,5	16.3
Irritabilitet	24.1	34,5	24,7	30,6	34,0	14.3
Øget søvn	9.2	9.3	2.6	13.0	10.1	11.6
Nedsat søvn	24.1	18.4	15,0	19.4	20.4	6,8

[a] Undersøgelse udført i Polen (NCT00452452) Undersøgelse 4.
[b] Antal forsøgspersoner, der rapporterede Ja i mindst 1 dag eller Nej for alle dage.
[c] Febergraderinger: Mild (ÿ38°C men ÿ39°C), Moderat (>39°C men ÿ40°C) og Svære (>40°C). Ingen andre systemiske hændelser end feber blev graderet.

Et amerikansk studie5 (studie 5) evaluerede brugen af Prevnar 13 hos børn, der tidligere var blevet immuniseret med Prevnar. I dette åbne studie modtog 596 raske børn i alderen 15 til 59 måneder, der tidligere var blevet vaccineret med mindst 3 doser Prevnar, 1 eller 2 doser Prevnar 13. Børn i alderen 15 måneder til 23 måneder (gruppe 1) modtog 2 doser, og børn i alderen 24 måneder til 59 måneder (gruppe 2) modtog én dosis. De fleste forsøgspersoner var hvide (74,3%), 14,9% var sorte eller afroamerikanere, og 1,2% var asiater; 89,3% af forsøgspersonerne var ikke-spansktalende og ikke-latinoer, og 10,7% var spansktalende eller latinoer. Samlet set var 52,2% af forsøgspersonerne mænd.

Forekomsten og sværhedsgraden af de anmodede bivirkninger, der forekom inden for 7 dage efter administration af én dosis Prevnar 13 til børn i alderen 15 måneder til 59 måneder, er vist i tabel 7 og 8.

Machine Translated by Google

Tabel 7: Procentdel af forsøgspersoner i alderen 15 måneder til 59 måneder, der tidligere er vaccineret med 3 eller 4 Tidligere doser af Prevnar til spædbørn, rapportering af ønskede lokale reaktioner inden for 7 dage efter en Supplerende Prevnar 13-vaccination

	15 måneder til 23 måneder		**24 måneder til 59 måneder**
Gradueret lokal reaktion	**1 dosis Prevnar 13** **3 tidligere Prevnar-doser** N [d]=67-72 %	**1 dosis Prevnar 13** **4 tidligere Prevnar-doser** N [d]=154-184 %	**1 dosis Prevnar 13** **3 eller 4 tidligere Prevnar-doser** N [d]=209-238 %
Rødme			
Enhver	26.4	28.2	35,4
Mild	18,8	24.3	31.1
Moderat	11.4	7,5	12.1
Alvorlig	1,5	0,0	0,0
Hævelse			
Enhver	23,9	19,6	20,7
Mild	18,6	16.4	17.2
Moderat	8,8	8.1	7,5
Alvorlig	0,0	0,0	0,0
Ømhed			
Enhver	48,6	47,3	62,6
Forstyrrer bevægelsen af lemmerne	5,9	6.4	10.7

[a] Undersøgelse udført i USA NCT00761631 (undersøgelse 5).
[b] Dosis 2-data er ikke vist.
[c] Dataene for denne aldersgruppe er kun repræsenteret som et enkelt resultat, da 95 % af børnene modtog 4 doser Prevnar før inklusion.
[d] Antal forsøgspersoner, der rapporterede Ja i mindst 1 dag eller Nej for alle dage.
[e] Diametrene blev målt i hele tal fra 1 til 14 eller 14+. Én tal = 0,5 cm. Målene blev rundet op til nærmeste hele tal. Intensiteten af rødme og hævelse blev derefter karakteriseret som mild (0,5-2,0 cm), moderat (2,5-7,0 cm) eller svær (>7,0 cm).

Tabel 8: Procentdel af forsøgspersoner i alderen 15 måneder til 59 måneder, der tidligere er vaccineret med 3 eller 4 Tidligere Prevnar-doser til spædbørn, rapportering af ønskede systemiske bivirkninger inden for 7 dage efter en Supplerende Prevnar 13-vaccination

	15 til 23 måneder		**24 måneder til 59 måneder**
Systemisk Reaktion	**1 dosis Prevnar 13** **3 tidligere Prevnar-doser** N [d]=66-75 %	**1 dosis Prevnar 13** **4 tidligere Prevnar-doser** N [d]=154-189 %	**1 dosis Prevnar 13** **3 eller 4 tidligere Prevnar-doser** N [d]=209-236 %
Feber			
Enhver	19.1	19,9	8.1
Mild	16.2	17.4	7,6
Moderat	6.1	3,9	1.9
Alvorlig	0,0	0,0	0,5
Nedsat appetit	44,4	39,3	28.1
Irritabilitet	73,3	65,1	45,8
Øget søvn	35,2	35,3	18,8
Nedsat søvn	25,0	29,7	14,8

[a] Undersøgelse udført i USA NCT00761631 (undersøgelse 5).
[b] Dosis 2-data er ikke vist.
[c] Dataene for denne aldersgruppe er kun repræsenteret som et enkelt resultat, da 95 % af børnene modtog 4 doser Prevnar før inklusion.
[d] Antal forsøgspersoner, der rapporterede Ja i mindst 1 dag eller Nej for alle dage.
[e] Febergraderinger: Mild (ÿ38°C men ÿ39°C), Moderat (>39°C men ÿ40°C) og Svære (>40°C). Ingen andre systemiske hændelser end feber blev graderet.

Machine Translated by Google

Erfaring med kliniske forsøg med Prevnar 13 hos børn i alderen 5 til 17 år

I et amerikansk studie5 (studie 5) blev sikkerheden af Prevnar 13 evalueret hos børn i alderen 5 til 9 år, der tidligere var blevet immuniseret med mindst én dosis Prevnar, og hos børn i alderen 10 til 17 år.
i alderen uden forudgående pneumokokvaccination. I dette åbne forsøg modtog 592 børn, inklusive børn med astma, en enkelt dosis Prevnar 13. Procentdelen af børn i alderen 5 til 9 år, der tidligere modtog 3 og 4 doser Prevnar, var henholdsvis 29,1 % og 54,5 %.

De fleste forsøgspersoner var hvide (72,8%), 21,8% var sorte eller afroamerikanere, og 1,5% var asiater; 91,4% af forsøgspersonerne var ikke-spansktalende og ikke-latinoer, og 8,6% var spansktalende eller latinoer.
Samlet set var 51,2 % af forsøgspersonerne mænd.

Forekomsten og sværhedsgraden af de anmodede bivirkninger, der forekom inden for 7 dage efter én dosis Prevnar 13 administreret til børn i alderen 5 til 17 år, er vist i tabel 9 og 10.

Tabel 9: Procentdel af forsøgspersoner i alderen 5 til 17 år, der rapporterede ønskede lokale reaktioner inden for 7 dage efter Prevnar 13-vaccination [a]

	Vaccinegruppe (som administreret)					
	Prevnar 13 (5 til 9 år)			Prevnar 13 (10 til 17 år)		
Lokal reaktion	N [b]	n [c]	%	N [b]	n [c]	%
Rødme						
Enhver	233	100	42,9	232	70	30,2
Mild	226	63	27,9	226	48	21.2
Modereret	218	48	22,0	221	31	14,0
Afskåret	212	7	3.3	213	4	1.9
Hævelse						
Enhver	226	85	37,6	233	86	36,9
Mild	220	48	21,8	221	50	22,6
Modereret	219	48	21,9	226	48	21.2
Afskåret	211	7	3,3	214	4	1.9
Ømhed						
Enhver	265	230	86,8	283	252	89,0
Signifikant	221	43	19,5	242	106	43,8

[a] Undersøgelse udført i USA NCT00761631 (undersøgelse 5).
[b] N = antal forsøgspersoner, der rapporterede Ja i mindst 1 dag eller Nej i alle dage.
[c] n = Antal forsøgspersoner, der rapporterer den specifikke karakteristik.
[d] Let, 0,5 – 2,0 cm; moderat, 2,5 – 7,0 cm; svær, >7,0 cm.
[e] Signifikant = til stede og forstyrret af lemmernes bevægelser.

Machine Translated by Google

Tabel 10: Procentdel af forsøgspersoner i alderen 5 til 17 år, der rapporterede ønskede systemiske bivirkninger inden for 7 dage efter Prevnar 13-vaccination

	Vaccinegruppe (som administreret)					
	Prevnar 13 Prevnar 13 (5 til 9 år)			(10 til 17 år)		
Systemisk begivenhed	N [b]	cn	% N	[b]	cn	%
Enhver feber ÿ38°C	214	13	6,1 214 5,6		12	
Mild	212	9	4,2 214 5,1		11	
Modereret	212		2,4	212		0,5
Afskåret	210		0,5	212		0,5
Nedsat appetit	227	5 1	22,9	223	1 1	22,9
Irritabilitet	234	52	31,2	234	51	25.2
Øget søvn	226	73	21,2	229	59	26,6
Nedsat søvn	212	48	5,7	224	61	18,8
Nældefeber (urticaria)	213	12 4	1,9	214	42 3	1.4

[en] Undersøgelse udført i USA NCT00761631 (undersøgelse 5).
[b] N = antal forsøgspersoner, der rapporterede Ja i mindst 1 dag eller Nej i alle dage.
[c] n = Antal forsøgspersoner, der rapporterede hændelsen.
[d] Febergraderinger: Mild (ÿ38°C men ÿ39°C), Moderat (>39°C men ÿ40°C) og Svære (>40°C). Ingen andre systemiske hændelser end feber blev graderet. Forældre rapporterede brugen af febernedsættende medicin til at behandle eller forebygge symptomer hos henholdsvis 45,1% og 33,1% af forsøgspersonerne i alderen 5 til 9 år og 10 til 17 år.

6.2 Erfaring fra kliniske forsøg med Prevnar 13 hos voksne ÿ18 år

Sikkerheden af Prevnar 13 blev vurderet i 7 kliniske studier (studier 6-12)[6-12] udført i USA og Europa, som omfattede 91.593 voksne (48.806 fik Prevnar 13) i alderen 18 til 101 år.

De 48.806 modtagere af Prevnar 13 omfattede 899 voksne i alderen 18 til 49 år, 2.616 voksne i alderen 50 til 64 år og 45.291 voksne på 65 år og derover. Ud af de 48.806 modtagere af Prevnar 13 havde 46.890 voksne ikke tidligere modtaget Pneumovax® 23. (pneumokokpolysaccharidvaccine [23-valent], PPSV23) ("PPSV23 uvaccineret") og 1.916 voksne var tidligere blevet vaccineret ("PPSV23 tidligere vaccineret") med PPSV23 mindst 3 år før inklusion.

Sikkerheds- og immunogenicitetsstudier

Sikkerheden og immunogeniciteten af Prevnar 13 understøttes af 6 kliniske studier. Studie 66 evaluerede sikkerheden og immunogeniciteten af Prevnar 13 hos voksne i alderen 18 til 64 år, som ikke tidligere havde modtaget en dosis pneumokokvaccine. Voksne i alderen 18 til 59 år modtog en enkelt dosis Prevnar 13, og voksne i alderen 60 til 64 år modtog en enkelt dosis Prevnar 13 eller PPSV23.

Studie 7 blev randomiseret og sammenlignede sikkerheden og immunogeniciteten af Prevnar 13 med PPSV23 som en enkelt dosis hos voksne ÿ70 år vaccineret med PPSV23 (ÿ5 år før inklusion).7 Studie 8 blev randomiseret og evaluerede sikkerheden og immunogeniciteten af Prevnar 13 og PPSV23 i forskellig sekventiel rækkefølge hos PPSV23-naive voksne i alderen 60 til 64 år.8

Et klinisk sikkerhedsstudie9 (studie 9) af Prevnar 13, udført på PPSV23 tidligere vaccinerede (ÿ3 år før inklusion) voksne i alderen ÿ68 år, var et enkeltarmsstudie. To studier, et i USA10 (studie 10) med voksne i alderen 50 til 59 år og det andet i Europa11 (studie 11) med voksne i alderen ÿ65 år, evaluerede samtidig administration af Prevnar 13 med inaktiverede

influenzavaccine, trivalent (Fluarix® , A/H1N1, A/H3N2 og B, efterår 2007/forår 2008: IIV3) i disse to aldersgrupper hos PPSV23-uvaccinerede voksne.

Den samlede sikkerhedspopulation i de 6 sikkerheds- og immunogenicitetsstudier var 7.097. I 5 af de 6 sikkerheds- og immunogenicitetsstudier deltog flere kvinder end mænd (50,2 % - 61,8 %).
På tværs af de 6 studier omfattede den racemæssige fordeling: >85 % hvid; 0,2 %-10,7 % sort eller afroamerikaner; 0 %-1,7 % asiater; <1 % indfødte hawaiianere eller andre stillehavsøboere; ÿ1 % amerikanske indianere eller indfødte alaskaere. Etnicitetsdata blev ikke indsamlet i studie 11; i de 5 andre studier var 0,6 %-4,8 % latinamerikanere eller latinoer.

I fem studier blev 6-8, 10, 11 forsøgspersoner med præeksisterende underliggende sygdomme inkluderet, hvis den medicinske tilstand var stabil (ikke krævede ændring i behandling eller hospitalsindlæggelse på grund af forværring af sygdommen i 12 uger før modtagelse af studievaccinen), undtagen i studie 9, hvor forsøgspersoner blev inkluderet, hvis den medicinske tilstand var stabil i 6 uger eller mere før modtagelse af studievaccinen.

I de 6 sikkerheds- og immunogenicitetsstudier blev 6-11 forsøgspersoner ekskluderet fra studiedeltagelse på grund af tidligere modtagelse af difteritoksoidholdige vacciner inden for 6 måneder efter studievaccinen. Tidspunktet for tidligere modtagelse af en difteritoksoidholdig vaccine blev dog ikke registreret.

De ønskede bivirkninger ved Prevnar 13 i sikkerheds- og immunogenicitetsstudierne blev overvåget ved, at forsøgspersonerne registrerede lokale bivirkninger og systemiske reaktioner dagligt ved hjælp af en elektronisk dagbog i 14 på hinanden følgende dage efter vaccination. Uopfordrede alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger blev indsamlet i en måned efter hver vaccination. Derudover blev alvorlige bivirkninger indsamlet i yderligere 5 måneder efter hver vaccination (ved 6-måneders opfølgningstelefonkontakt) i alle studier undtagen studie 11.

Efter godkendelse af Prevnar 13 til voksne i alderen ÿ50 år blev der udført et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret amerikansk studie (studie 13) for at evaluere samtidig administration af Prevnar 13 med inaktiveret influenzavaccine, quadrivalent (Fluzone® Quadrivalent, A/H1N1, A/H3N2, B/Brisbane og B/Massachusetts, efterår 2014/ forår 2015: IIV4) til tidligere PPSV23-vaccinerede voksne i alderen ÿ50 år. Uopfordrede alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger blev indsamlet som beskrevet ovenfor for studierne 6-10.

Effektivitetsstudie

Studie 1212 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie udført i Holland med voksne i alderen 65 år og derover, der boede i lokalsamfundet, uden tidligere pneumokokvaccinationshistorik. I alt 84.496 forsøgspersoner modtog enten en enkelt dosis Prevnar 13 (42.240) eller placebo (42.256) i en 1:1 randomisering. Blandt de 84.496 forsøgspersoner var 58.072 (68,7%) ÿ65 til <75 år, 23.481 (27,8%) var ÿ75 og <85 år, og 2.943 (3,5%) var ÿ85 år. I den samlede sikkerhedspopulation var der flere mænd (55,9%) end kvinder. Racefordelingen var 98,5% hvide, 0,3% sorte, 0,7% asiatiske, 0,5% andre, med <0,1% manglende data.

Voksne med immunkompromitterende tilstande eller som modtager immunsuppressiv behandling, og voksne, der bor på et langtidsplejehjem eller kræver specialiseret sygepleje, blev ekskluderet.

Machine Translated by Google

Voksne med præeksisterende medicinske tilstande samt forsøgspersoner med rygning i anamnesen var berettigede til at blive inkluderet. I sikkerhedspopulationen havde 42,3 % af forsøgspersonerne præeksisterende medicinske tilstande, herunder hjertesygdomme (25,4 %), lungesygdomme eller astma (15,1 %) og type 1- og type 2-diabetes mellitus (12,5 %). Rygning blev rapporteret ved baseline af 12,3 % af forsøgspersonerne.

For en delmængde på 2.011 forsøgspersoner (1.006 Prevnar 13-modtagere og 1.005 placebo-modtagere) blev de anmodede bivirkninger overvåget ved at registrere lokale og systemiske hændelser ved hjælp af elektroniske dagbøger i 7 dage efter vaccination; uanmodede bivirkninger blev indsamlet i 28 dage efter vaccination, og alvorlige bivirkninger blev indsamlet i 6 måneder efter vaccination. For de resterende 41.231 Prevnar 13- og 41.250 placebovaccinerede forsøgspersoner blev alvorlige bivirkninger indsamlet i 28 dage efter vaccination.

Alvorlige bivirkninger i kliniske studier med voksne

Sikkerheds- og immunogenicitetsstudier

På tværs af de 6 sikkerheds- og immunogenicitetsstudier,[6-11] alvorlige bivirkninger inden for 1 måned efter vaccination blev rapporteret efter en initial studiedosis hos 0,2%-1,4% af 5.057 forsøgspersoner vaccineret med Prevnar 13, og hos 0,4%-1,7% af 1.124 forsøgspersoner vaccineret efter en initial studiedosis af PPSV23. Fra 1 måned til 6 måneder efter en initial studiedosis blev alvorlige bivirkninger rapporteret hos 0,2%-5,8% af forsøgspersonerne vaccineret under studierne med Prevnar 13 og hos 2,4%-
5,5 % af forsøgspersonerne blev vaccineret med PPSV23. Ét tilfælde af erythema multiforme forekom 34 dage efter modtagelse af en anden dosis Prevnar 13.

Tolv ud af 5.667 (0,21%) Prevnar 13-modtagere og 4 ud af 1.391 (0,29%) PPSV23-modtagere døde. Dødsfald forekom mellem dag 3 og dag 309 efter studievaccination med Prevnar 13 eller PPSV23. To ud af 12 dødsfald indtraf inden for 30 dage efter vaccination, og begge dødsfald var hos personer over 65 år. Ét dødsfald på grund af hjertesvigt indtraf 3 dage efter modtagelse placebo. Denne forsøgsperson havde modtaget Prevnar 13 og IIV3 en måned tidligere. Det andet dødsfald skyldtes peritonitis 20 dage efter at have modtaget Prevnar 13. De rapporterede årsager til de 10 resterende Dødsfald, der forekom mere end 30 dage efter modtagelse af Prevnar 13, var hjertesygdomme (4), neoplasmer (4), *Mycobacterium avium*- kompleks lungeinfektion (1) og septisk shock (1).

Effektstudie I

studie 1212 (forsøgspersoner på 65 år og derover) blev alvorlige bivirkninger inden for 1 måned efter vaccination rapporteret hos 327 ud af 42.237 (0,8%) Prevnar 13-modtagere (352 hændelser) og hos 314 ud af 42.225 (0,7%) placebo-modtagere (337 hændelser). I den delmængde af forsøgspersoner, hvor alvorlige bivirkninger blev overvåget i 6 måneder, rapporterede 70 ud af 1.006 (7%) Prevnar 13-vaccinerede forsøgspersoner (90 hændelser) og 60 ud af 1.005 (6%) placebovaccinerede forsøgspersoner (69 hændelser) alvorlige bivirkninger.

I opfølgningsperioden (gennemsnit på 4 år) for akkumulering af tilfælde var der 3.006 dødsfald (7,1%) i Prevnar 13-gruppen og 3.005 dødsfald (7,1%) i placebogruppen. Der var 10 dødsfald (<0,1%) i Prevnar 13-gruppen og 10 dødsfald (<0,1%) i placebogruppen inden for 28 dage efter vaccination. Der var 161 dødsfald (0,4%) i Prevnar 13-gruppen og 144 dødsfald.

Machine Translated by Google

(0,3%) i placebogruppen inden for 29 dage – 6 måneder efter vaccination. Disse data giver ikke bevis for en årsagssammenhæng mellem dødsfald og vaccination med Prevnar 13.

Ønskede bivirkninger i kliniske studier med voksne

Forekomsten og sværhedsgraden af de anmodede bivirkninger, der forekom inden for 7 eller 14 dage efter hver dosis af Prevnar 13, PPSV23 eller placebo administreret til voksne i 5 studier, er vist i tabel 11, 12, 13 og 14.

De almindeligt rapporterede lokale bivirkninger efter Prevnar 13-vaccination hos voksne, der ikke var vaccineret med PPSV23, og som tidligere var vaccineret med PPSV23, var rødme, hævelse og smerter på injektionsstedet eller begrænsning af armbevægelse (tabel 11 og 12). De almindeligt rapporterede systemiske bivirkninger hos voksne, der ikke var vaccineret med PPSV23, og som tidligere var vaccineret med PPSV23, var træthed, hovedpine, kulderystelser, udslæt, nedsat appetit eller muskelsmerter og ledsmerter (tabel 13).
og 14).

Machine Translated by Google

Tabel 11 - Procentdel af forsøgspersoner med udpegede lokale bivirkninger inden for 7 eller 14 dage hos PPSV23-uvaccinerede voksnea

	Studie 6				Studie 8		Undersøgelse 12	
Alder i År	**18-49**	**50-59**	**60-64**		**60-64**		**ÿ65**	
Lokal Reaktion	**Prevnar 13b** N c=266-787 %	**Prevnar 13b** N c=152-322 %	**Prevnar 13** N c=193-331 %	**PPSV23** N c=190-301 %	**Prevnar 13** N c=270-370 %	**PPSV23** N c=134-175 %	**Prevnar 13** N c=886-914 %	**Placebo** N c=859-865 %
Rødme								
Enhver	30,5	15,8	20.2	14.2	12.2	11.2	4,9 g	1.2
Mild	26.4	15.2	15,9	11.2	8.3	9,7	3,7 g	0,8
Moderat	11.9	5.0	8.6	4.9	6.4	3,9	1,7 g	0,3
Alvorlig	2,8	0,7	1.7	0,0	1.2	0,8	0,5	0,1
Hævelse								
Enhver	39,4	21,7	19.3	13.1	10,0	10.4	6,8 g	1.2
Mild	37,2	20.6	15.6	10.1	8.2	6.1	5,5 g	0,7
Moderat	15.1	4.3	8.2	4.4	3,8	7,6	2,6 g	0,6
Alvorlig	1.4	0,0	0,6	1.1	0,0	0,0	0,1	0,1
Paine								
Enhver	96,7	88,8	80,1	73,4	69,2 g	58,3	36,1 g	6.1
Mild	93,2	85,9	78,6 g	68,6	66,1 g	52,9	32,9 g	5.6
Moderat	77,1	39,5	23.3	30,0	20.1	21,7	7,7 g	0,6
Alvorlig	16,0	3.6	1.7	8,6 g	2.3	0,8	0,3	0,1
Begrænsning af armbevægelse								
Enhver	75,2	40,7	28,5	30,8	23,5	28.2	14,1 g	3.2
Mild	71,5	38,6	26,9	29.3	22,7	26.1	12,4 g	2,5
Moderat	18,5	2,9	2.2	3,8	1.2	3.1	1,7 g	0,5
Alvorlig	15.6	2,9	1.7	4.3	1.1	2.3	1.2	0,7

[a] Studier udført i USA NCT00427895 (studie 6) og NCT00574548 (studie 8) rapporterede lokale reaktioner inden for 14 dage. Studie udført i Holland NCT00744263 (studie 12) rapporterede lokale reaktioner inden for 7 dage.
[b] Åben administration af Prevnar 13.
[c] Antal forsøgspersoner med kendte værdier (antal forsøgspersoner, der rapporterer ja i mindst én dag eller nej i alle dage).
[d] Diametrene blev målt i hele tal fra 1 til 21 eller 21+. Én måleenhed = 0,5 cm. Målene blev rundet op til nærmeste hele tal. Intensiteten af rødme og hævelse blev derefter karakteriseret som Mild = 2,5 til 5,0 cm, Moderat = 5,1 til 10,0 cm, og Svære er >10,0 cm.

[e] Mild = bevidsthed om symptomet, men let tolereret. Moderat = ubehag nok til at forstyrre sædvanlige aktiviteter. Svær = uarbejdsdygtig med manglende evne til at udføre sædvanlige aktiviteter.
[f] Let = en vis begrænsning af armbevægelsen, Moderat = ude af stand til at bevæge armen over hovedet, men i stand til at bevæge armen over skulderen, og Svær = ude af stand til at bevæge armen over skulderen.
[g] Statistisk signifikant forskel p <0,05. Ingen justeringer for multiplicitet.

Machine Translated by Google

Tabel 12 - Procentdel af forsøgspersoner med udpegede lokale bivirkninger hos tidligere PPSV23-vaccinerede voksnea

	Studie 7		Undersøgelse 9
Alder i år	ÿ70		ÿ68
Lokal reaktion	**Prevnar 13** N [c]=306-362 %	**PPSV23** N [c]=324-383 %	**Prevnar 13b** N [c]=664-777 %
Rødme			
Enhver	10,8	22,2 g	14.3
Mild	9,5	13,5	12.6
Moderat	4,7	11,5 g	6,5
Alvorlig	1,7	4,8 g	1.1
Hævelse			
Enhver	10.4	23,1 g	12,8
Mild	8,9	14,0 g	10.9
Moderat	4.0	13,6 g	5,5
Alvorlig	0,0	4,8 g	0,6
Paine			
Enhver	51,7	58,5	51,0
Mild	50,1	54,1	49,4
Moderat	7,5	23,6 g	9,0
Alvorlig	1.3	2.3	0,2
Begrænsning af armbevægelse			
Enhver	10,5	27,6 g	16.2
Mild	10,3	25,2 g	14,8
Moderat	0,3	2,6 g	1.6
Alvorlig	0,7	3,0 g	1.6

[a] Studie udført i USA og Sverige NCT00546572 (studie 7) rapporterede lokale reaktioner inden for 14 dage. Studie udført i USA, Sverige og Tyskland NCT00500266 (studie 9) rapporterede lokale reaktioner inden for 14 dage.

[b] Åben administration af Prevnar 13.

[c] Antal forsøgspersoner med kendte værdier.

[d] Diametrene blev målt i hele tal fra 1 til 21 eller 21+. Én måleenhed = 0,5 cm. Målene blev rundet op til nærmeste hele tal. Intensiteten af rødme og hævelse blev derefter karakteriseret som Mild = 2,5 til 5,0 cm, Moderat = 5,1 til 10,0 cm, og Svære er >10,0 cm.

[e] Mild = bevidsthed om symptomet, men let tolereret. Moderat = ubehag nok til at forstyrre sædvanlige aktiviteter. Svær = uarbejdsdygtig med manglende evne til at udføre sædvanlige aktiviteter.

[f] Let = en vis begrænsning af armbevægelsen, Moderat = ude af stand til at bevæge armen over hovedet, men i stand til at bevæge armen over skulderen, og Svær = ude af stand til at bevæge armen over skulderen.

[g] Statistisk signifikant forskel p <0,05. Ingen justeringer for multiplicitet.

Machine Translated by Google

Tabel 13 - Procentdel af forsøgspersoner med påviste systemiske hændelser hos PPSV23-uvaccinerede voksnea

	Studie 6				Studie 8		Undersøgelse 12	
Alder i År	**18-49**	**50-59**	**60-64**		**60-64**		**ÿ65**	
	Prevnar 13b N c=221-561 %	**Prevnar 13b** N c=137-248 %	**Prevnar 13** N c=174-277 %	**PPSV23** N c=176-273 %	**Prevnar 13** N c=261-328 %	**PPSV23** N c=127-173 %	**Prevnar 13** N c=881-896 %	**Placebo** N c=860-878 %
Systemisk Tilfælde								
Feber								
ÿ38,0°C	7.2	1,5	4.0	1.1	4.2	1.6	2,9 dage	1.3
38,0°C til 38,4°C	4.2	1,5	4.0	1.1	3,8	0,8	1.1	0,6
38,5°C til 38,9°C	1.9	0,0	0,6	0,0	0,8	0,0	0,6	0,2
39,0°C til 40,0°C	1.4	0,0	0,0	0,0	0,4	0,8	0,7	0,2
>40,0°C e	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	0,3
Træthed	80,5	63,3	63,2	61,5	50,5	49,1	18,8 dage	14,8
Hovedpine	81,4	65,9	54,0	54,4	49,7	46,1	15,9	14,8
Kulderystelser	38,1	19,6	23,5	24.1	19,9	26,9	9,4	8.4
Udslæt	21.3	14.2	16,5	13.0	8.6	13.4	3,3d	0,8
Opkastning	15,0	6,9	3,9	5.4	3.1	3.1	0,3	0,9
Nedsat appetit	55,6	25.3	21.3	21,7	14,7	23,0 dage	5.3	3.7
Generaliserede nye muskelsmerter	82,0	61,8	56,2	57,8	46,9	51,5	18,4 dage	8.4
Generaliseret forværret muskelsmerter	55,9	39,9	32,6	37,3	22,0	32,5 dage	9.1d	4.4
Generaliserede nye ledsmerter	41,7	31,5	24.4	30.1	15,5	23,8 dage	7.4	5.4
Generaliseret forværret ledsmerter	28,6	25,6	24,9	21.4	14,0	21.1	5.2	4.2

a Studier udført i USA NCT00427895 (studie 6) og NCT00574548 (studie 8) rapporterede systemiske hændelser inden for 14 dage. Studie udført i Holland NCT00744263 (studie 12) rapporterede systemiske hændelser inden for 7 dage.

b Åben administration af Prevnar 13.

c Antal forsøgspersoner med kendte værdier (antal forsøgspersoner, der rapporterer ja i mindst én dag eller nej i alle dage).

d Statistisk signifikant forskel p <0,05. Ingen justeringer for multiplicitet.

e Feber >40,0 °C blev bekræftet som dataindtastningsfejl og forbliver i tabellen for følgende: 1 tilfælde i den 18- til 49-årige kohorte (studie 6), og 7 tilfælde i Prevnar 13-gruppen og 3 tilfælde i placebogruppen (studie 12). For de andre kohorter i studie 6 og for studie 8 blev dataindtastningsfejl fjernet.

Machine Translated by Google

Tabel 14 - Procentdel af forsøgspersoner med systemiske hændelser hos tidligere PPSV23-vaccinerede voksnea

Alder i år	Studie 7		Undersøgelse 9
	ÿ70		ÿ68
	Prevnar 13 N c=299-350 %	PPSV23 N c=303-367 %	Prevnar 13b N c=635-733 %
Systemisk begivenhed			
Feber			
ÿ38,0°C	1,0	2,3	1.1
38,0°C til 38,4°C	1,0	2,0	0,8
38,5°C til 38,9°C	0,0	0,0	0,0
39,0°C til 40,0°C	0,0	0,3	0,3
>40,0°C	0,0	0,0	0,0
Træthed	34,0	43,3 dage	34,4
Hovedpine	23,7	26,0	26.1
Kulderystelser	7,9	11,2	7,5
Udslæt	7.3	16,4 dage	8.4
Opkastning	1.7	1.3	0,9
Nedsat appetit	10.4	11,5	11.2
Generaliserede nye muskelsmerter	36,8	44,7 dage	25.3
Generaliseret forværret muskelsmerter	20.6	27,5 dage	12.3
Generaliserede nye ledsmerter	12.6	14,9	12,8
Generaliseret forværret ledsmerter	11.6	16,5	9,7

a Studie udført i USA og Sverige NCT00546572 (studie 7) rapporterede systemiske hændelser inden for 14 dage. Studie udført i USA, Sverige og Tyskland NCT00500266 (studie 9) rapporterede systemiske hændelser inden for 14 dage.
b Åben administration af Prevnar 13.
c Antal forsøgspersoner med kendte værdier.
d Statistisk signifikant forskel p <0,05. Ingen justeringer for multiplicitet.

Sikkerhedsresultater fra klinisk studie med voksne om samtidig administration af Prevnar 13 og IIV4 (Fluzone Quadrivalent) (studie 13)

Sikkerhedsprofilen for Prevnar 13, når den administreres samtidig med sæsonbestemt inaktiveret influenzavaccine, quadrivalent, til tidligere PPSV23-vaccinerede voksne i alderen ÿ50 år, var generelt i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for Prevnar 13.

6.3 Erfaringer efter markedsføring med Prevnar 13 hos spædbørn og småbørn

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret gennem passiv overvågning siden markedsintroduktionen af Prevnar 13. Da disse hændelser rapporteres frivilligt fra en population af usikker størrelse, er det ikke altid muligt pålideligt at estimere deres hyppighed eller etablere en årsagssammenhæng med vaccinen. Følgende bivirkninger blev inkluderet baseret på en eller flere af følgende faktorer: sværhedsgrad, rapporteringshyppighed eller bevisstyrke for en årsagssammenhæng med Prevnar 13-vaccinen.

Reaktioner på administrationsstedet: Dermatitis på vaccinationsstedet, kløe på vaccinationsstedet, urticaria på vaccinationsstedet

Blod- og lymfesystemsygdomme: Lymfadenopati lokaliseret i området omkring injektionsstedet

Hjertesygdomme: Cyanose

Machine Translated by Google

Immunsystemet: Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion inklusive shock

Nervesystemet: Hypotoni

Hud- og subkutane vævssygdomme: Angioneurotisk ødem, erythema multiforme

Åndedræt: Apnø

Vaskulære lidelser: Bleghed

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

7.1 Samtidige immuniseringer

I kliniske forsøg med spædbørn og småbørn blev Prevnar 13 administreret samtidig med følgende amerikansk-godkendte vacciner: Pediarix [kombineret difteri- og tetanustoksoider og acellulær pertussis-adsorberet, hepatitis B (rekombinant) og inaktiveret poliovirusvaccine] (DTaP-HBV-IPV) og ActHIB [Haemophilus b-konjugatvaccine (tetanustoksoidkonjugat)] (PRP-T) til de første tre doser og med PedvaxHIB [Haemophilus b-konjugatvaccine (meningokokproteinkonjugat)] (PRP-OMP), MMR II [levende mæslinge-, fåresyge- og røde hundevirusvaccine] (MMR) og Varivax [levende skoldkoppevirusvaccine] eller ProQuad [levende mæslinge-, fåresyge-, røde hunde- og skoldkoppevirusvaccine] (MMRV) og VAQTA [inaktiveret hepatitis A-vaccine] (HepA) til dosis 4 *[se kliniske studier (14.2) og bivirkninger (6.1)].*

Hos børn og unge er data utilstrækkelige til at vurdere samtidig administration af Prevnar 13 med human papillomavirusvaccine (HPV), meningokokkonjugatvaccine (MCV4) og tetanustoksoid, reduceret difteritoksoid og acellulær kighostevaccine, adsorberet (Tdap).

Hos voksne blev Prevnar 13 administreret samtidig med amerikansk-godkendte inaktiverede influenzavacciner, trivalente og quadrivalente (studier 10, 11 og *13) [se kliniske studier (14.4) og bivirkninger (6.2)].* Der er ingen data om samtidig administration af Prevnar 13 med difteritoksoidholdige vacciner og andre vacciner, der er godkendt til brug hos voksne på 50 år og derover.

Når Prevnar 13 administreres samtidig med en eller flere andre injicerbare vacciner, skal vaccinerne altid administreres med forskellige sprøjter og gives på forskellige injektionssteder.

Bland ikke Prevnar 13 med andre vacciner/produkter i samme sprøjte.

7.2 Immunsuppressive terapier

Personer med nedsat immunrespons på grund af brug af immunsuppressiv behandling (herunder bestråling, kortikosteroider, antimetabolitter, alkylerende midler og cytotoksiske midler) reagerer muligvis ikke optimalt på aktiv immunisering.

Machine Translated by Google

7.3 Febernedsættende midler

Et klinisk studie efter markedsføring udført i Polen med en ikke-amerikansk vaccinationsplan (2, 3, 4 og 12 måneder) evaluerede virkningen af profylaktisk oral acetaminophen på antistofresponser mod Prevnar 13. Dataene viser, at 3 doser acetaminophen (den første dosis administreret på tidspunktet for hver vaccination og de efterfølgende doser med 6 til 8 timers intervaller) reducerede antistofresponset mod nogle serotyper efter den tredje dosis Prevnar 13 sammenlignet med responser hos spædbørn, der kun fik febernedsættende midler efter behov for behandling.
Der blev ikke observeret reducerede antistofresponser efter den fjerde dosis af Prevnar 13, når acetaminophen blev administreret profylaktisk.

7.4 Tidligere vaccination med PPSV23

Tidligere modtagelse af PPSV23 inden for 1 år resulterer i nedsat immunrespons på Prevnar 13 sammenlignet med PPSV23-naive personer *[se kliniske studier (14.3)].*

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER

8.1 Graviditet

<u>Risikooversigt</u>
Alle graviditeter indebærer en risiko for fødselsdefekter, abort eller andre negative udfald. I den amerikanske befolkning generelt er den estimerede baggrundsrisiko for større fødselsdefekter og spontan abort i klinisk anerkendte graviditeter henholdsvis 2 % til 4 % og 15 % til 20 %. Tilgængelige data om Prevnar 13 administreret til gravide kvinder er utilstrækkelige til at informere om vaccinerelaterede risici under graviditet.

Der er udført et studie af udviklingstoksicitet på hunkaniner, der fik administreret Prevnar 13 før parring og under drægtighedsperioden. Hver dosis var cirka 20 gange den humane dosis.
Denne undersøgelse viste ingen tegn på skade på fosteret forårsaget af Prevnar 13 *(se 8.1 Data).*

<u>Data</u>
Dyr
I et studie af udviklingstoksicitet fik hunkaniner administreret Prevnar 13 intramuskulært to gange før parring (17 dage og 3 dage før parring) og to gange under drægtighedsperioden (drægtighedsdag 10 og 24), 0,5 ml/kanin/anledning (hver dosis cirka 20 gange den humane dosis). Der blev ikke observeret nogen bivirkninger på udviklingen før fravænning.
Der var ingen vaccinerelaterede fostermisdannelser eller variationer.

8.2 Amning

<u>Risikooversigt</u>
Der er ikke tilgængelige data til at vurdere virkningerne af Prevnar 13 på det ammede spædbarn eller på mælkeproduktion/-udskillelse. De udviklingsmæssige og sundhedsmæssige fordele ved amning bør overvejes sammen med moderens kliniske behov for Prevnar 13 og eventuelle bivirkninger på det ammede barn fra Prevnar 13 eller fra den underliggende moderens tilstand.

Machine Translated by Google

forebyggende vacciner, er den underliggende moderens tilstand modtagelighed for sygdomme, der forebygges af vaccinen.

8.4 Pædiatrisk brug

Sikkerheden og effektiviteten af Prevnar 13 hos børn under 6 uger er ikke blevet fastslået.

8,5 Geriatrisk brug

Af det samlede antal Prevnar 13-modtagere i alderen 50 år og derover i kliniske studier (N=47.907) var 94,5 % (45.291 ud af 47.907) 65 år og derover, og 30,3 % (14.498 ud af 47.907) var 75 år og derover *[se Kliniske studier (14.1) og (14.3)].*

8.6 Højrisikogrupper

Personer med de nedenfor anførte sygdomme eller tilstande har en øget risiko for pneumokoksygdom. Immunogenicitets- og sikkerhedsdata i disse populationer er begrænsede.

Spædbørn født for tidligt

Immunresponser fremkaldt af Prevnar 13 administreret til for tidligt fødte børn efter amerikansk administrationsskema er ikke blevet undersøgt. Når for tidligt fødte børn (<37 ugers gestationsalder, N=100) fik administreret 4 doser Prevnar 13 efter en ikke-amerikansk administrationsskema, var de serotypespecifikke IgG-antistofresponser efter den tredje og fjerde dosis lavere sammenlignet med responser blandt terminsfødte børn (ÿ37 ugers gestationsalder, N=100) for nogle serotyper; effektiviteten af Prevnar 13 hos for tidligt fødte børn kan ikke fastslås ud fra dette studie.

Børn med seglcelleanæmi

I et åbent, enkeltarms, beskrivende studie blev 2 doser Prevnar 13 administreret med 6 måneders mellemrum til børn i alderen ÿ6 til <18 år med seglcelleanæmi, som tidligere havde modtaget PPSV23 mindst 6 måneder før inklusion. Børn med en tidligere pneumokokkonjugatvaccinationshistorie blev ekskluderet. For alle vaccineserotyper var de geometriske gennemsnitlige antistoftitre (GMT'er) for anti-pneumokok opsonofagocytisk aktivitet (OPA) højere efter den første dosis sammenlignet med før vaccination (N=95-131); OPA GMT'er efter den første og anden dosis var sammenlignelige. Effektiviteten af Prevnar 13 i denne specifikke population er ikke blevet fastslået.

Personer med hæmatopoietisk stamcelletransplantation

I et åbent, enkeltarms, beskrivende studie blev 4 doser Prevnar 13 administreret til forsøgspersoner i alderen ÿ2 år (interval 2 til 71 år), som havde modtaget en allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation 3 til 6 måneder før inklusion. Alle forsøgspersoner havde en historik med stabil engraftment (absolut neutrofiltal >1000/µL, blodpladetal >50.000/µL) og havde ikke ukontrolleret graft versus host-sygdom. De første tre doser Prevnar 13 blev administreret med en måneds mellemrum, efterfulgt af en fjerde dosis Prevnar 13 seks måneder efter den tredje dosis. Sera blev indsamlet cirka en måned efter hver vaccination. Immunresponser (IgG GMC'er) efter den første

Machine Translated by Google

Doseringen af Prevnar 13 var numerisk højere for alle serotyper sammenlignet med baseline. Derudover var IgG GMC'er for alle serotyper efter hver efterfølgende dosis af Prevnar 13 numerisk højere end responserne efter den foregående dosis. En post hoc-analyse af immunresponserne målt ved OPA-antistofanalyse viste, at mønsteret af funktionelle antistofresponser var i overensstemmelse med IgG-responserne for hver serotype. Effektiviteten af Prevnar 13 i denne specifikke population er ikke blevet fastslået.

Personer med HIV-infektion

I et åbent, enkeltarms, beskrivende studie blev 3 doser Prevnar 13 administreret med 6 måneders mellemrum til HIV-inficerede voksne i alderen ÿ18 år (medianalder 48 år) med CD4-tal ÿ200 celler/µl og serum HIV RNA-titer <50.000 kopier/ml. Alle forsøgspersoner var tidligere blevet vaccineret med PPSV23 mindst 6 måneder før inklusion. For alle vaccineserotyper var anti-pneumokok OPA GMT'er numerisk højere efter den første dosis sammenlignet med før vaccination (N=227-253); OPA GMT'er efter den første, anden og tredje dosis var generelt sammenlignelige. Effektiviteten af Prevnar 13 i denne specifikke population er ikke blevet fastslået.

I et åbent, enkeltarms, beskrivende studie blev 3 doser Prevnar 13 administreret med 1 måneds mellemrum til HIV-inficerede forsøgspersoner i alderen ÿ6 år med CD4-tal ÿ200 celler/ÿl og en serum-HIV RNA-titer <50.000 kopier/ml. Forsøgspersonerne var ikke tidligere blevet vaccineret med en pneumokokvaccine. For alle vaccineserotyper var anti-pneumokok-OPA-GMT'er numerisk højere efter den første dosis sammenlignet med før vaccination (N=197-257); OPA-GMT'er efter den første, anden og tredje dosis var generelt sammenlignelige. Effektiviteten af Prevnar 13 i denne specifikke population er ikke blevet fastslået.

11 BESKRIVELSE

Prevnar 13, pneumokok 13-valent konjugatvaccine (difteri CRM197- protein) er en steril suspension af saccharider af kapselantigener fra *Streptococcus pneumoniae* serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F, individuelt bundet til det ikke-toksiske difteri CRM197- protein. Hver serotype dyrkes i sojapeptonbouillon. De individuelle polysaccharider oprenses ved centrifugering, udfældning, ultrafiltrering og søjlekromatografi.

Polysacchariderne aktiveres kemisk for at danne saccharider, som konjugeres direkte ved reduktiv aminering til proteinbæreren CRM197 for at danne glykokonjugatet.
CRM197 er en ikke-toksisk variant af difteritoksin isoleret fra kulturer af *Corynebacterium diphtheriae*- stamme C7 (ÿ197) dyrket i et medium baseret på casaminosyrer og gærekstrakt eller i et kemisk defineret medium. CRM197 oprenses ved ultrafiltrering, ammoniumsulfatudfældning og ionbytningskromatografi. De individuelle glykokonjugater oprenses ved ultrafiltrering og søjlekromatografi og analyseres for saccharid-til-protein-forhold, molekylstørrelse, frit saccharid og frit protein.

De individuelle glykokonjugater sammensættes for at formulere Prevnar 13. Den formulerede vaccines styrke bestemmes ved kvantificering af hvert af saccharidantigenerne og af forholdet mellem saccharid og protein i de individuelle glykokonjugater. Hver dosis på 0,5 ml af vaccinen er formuleret til at indeholde cirka 2,2 ÿg af hver af *Streptococcus pneumoniae* serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F saccharider, 4,4 ÿg af 6B saccharider, 34 ÿg

Machine Translated by Google

CRM197 bærerprotein, 100 ÿg polysorbat 80, 295 ÿg succinatbuffer og 125 ÿg aluminium som aluminiumfosfatadjuvans.

Spidshætten og gummistemplet på den fyldte sprøjte er ikke lavet af naturgummilatex.

12 KLINISK FARMAKOLOGI

12.1 Virkningsmekanisme

Prevnar 13, der består af pneumokokpolysaccharider konjugeret til et bærerprotein (CRM197), udløser et T-celle-afhængigt immunrespons. Proteinbærerspecifikke T-celler leverer de signaler, der er nødvendige for modning af B-celleresponset.

Ikke-kliniske og kliniske data understøtter opsonofagocytisk aktivitet, målt ved opsonofagocytisk aktivitet (OPA)-antistofassay, som en bidragyder til beskyttelse mod pneumokoksygdom. OPA-antistofassayet giver en in vitro-måling af serumantistoffers evne til at eliminere pneumokokker ved at fremme komplementmedieret fagocytose og menes at afspejle relevante in vivo-mekanismer til beskyttelse mod pneumokoksygdom. OPA-antistoftitre udtrykkes som den reciprokke værdi af den højeste serumfortynding, der reducerer pneumokokkernes overlevelse med mindst 50 %.

Hos spædbørn, der har fået Prevnar 13, korrelerer den opsonofagocytiske aktivitet godt med serotypespecifikke anti-kapsulært polysaccharid IgG-niveauer målt ved ELISA. En serum-anti-kapsulært polysaccharid-antistofkoncentration på 0,35 µg/ml målt ved ELISA en måned efter den tredje dosis som en enkelt antistofreferencekoncentration blev brugt til at estimere effektiviteten af Prevnar 13 mod invasiv pneumokoksygdom (IPD) hos spædbørn og børn.
Det anvendte assay til denne bestemmelse er en standardiseret ELISA, der involverer præabsorption af testsera med pneumokok C-polysaccharid og serotype 22F polysaccharid for at reducere ikke-specifik baggrundsreaktivitet. Referenceværdien for enkeltantistof var baseret på samlede effektestimater fra tre placebokontrollerede IPD-effektforsøg med enten Prevnar eller den forsøgsbaserede 9-valente CRM197- konjugerede pneumokokpolysaccharidvaccine. Denne referencekoncentration er kun gældende på populationsbasis og kan ikke bruges til at forudsige beskyttelse mod IPD på individuel basis. Funktionelle antistoffer fremkaldt af vaccinen (målt ved et dOPA-antistofassay med dribble opsonofagocytisk aktivitet) blev også evalueret hos spædbørn.

Hos voksne er der ikke defineret et niveau af antipolysaccharidbindende antistof IgG til at forudsige beskyttelse mod invasiv pneumokoksygdom eller ikke-bakteriemisk lungebetændelse.
Non-inferioritetsforsøg for Prevnar 13 blev designet til at vise, at funktionelle OPA-antistofresponser (målt ved et mikrokoloni-OPA [mcOPA]-antistofassay) for Prevnar 13-serotyperne er non-inferiøre og for nogle serotyper bedre end de almindelige serotyper i den aktuelt godkendte pneumokokpolysaccharidvaccine (PPSV23). OPA-antistoftitre målt i mcOPA-antistofassayet kan ikke sammenlignes direkte med titre målt i dOPA-antistofassayet.

Machine Translated by Google

13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI

13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

Prevnar 13 er ikke blevet evalueret for potentialet til at forårsage kræftfremkaldende egenskaber, genotoksicitet eller nedsat fertilitet hos mænd. I et studie med kaniner blev der ikke fundet nogen vaccinerelaterede effekter vedrørende reproduktionsevnen, herunder fertilitet hos hunner *[se Anvendelse i specifikke populationer* (8.1)].

14 KLINISKE STUDIER

14.1 Effektivitetsdata

Prevnar-effektdata

Invasiv pneumokoksygdom (IPD)

Prevnar (Pneumokok 7-valent konjugatvaccine [Difteri CRM`197 Protein]) blev godkendt i USA til spædbørn og børn i 2000 efter et randomiseret, dobbeltblindet klinisk forsøg i en multietnisk population på Northern California Kaiser Permanente (NCKP) fra oktober 1995 til 20. august 1998, hvor 37.816 spædbørn blev randomiseret til at modtage enten Prevnar eller en kontrolvaccine (en meningokok gruppe C konjugatvaccine [MnCC]) i alderen 2, 4, 6 og 12-15 måneder. I dette studie var effekten af Prevnar mod invasiv sygdom forårsaget af *S. pneumoniae* i tilfælde opstået i denne periode 100 % i både per-protokol- og intent-to-treat-analyserne (95 % konfidensinterval [CI]: 75,4 %, 100 % og 81,7 %, 100 %,

Data akkumuleret gennem en forlænget opfølgningsperiode frem til 20. april 1999 resulterede i lignende effektestimater på 97,4 % i per-protokol-analysen og 93,9 % i intent-to-treat-analysen (95 % CI: henholdsvis 82,7 %, 99,9 % og 79,6 %, 98,5 %).

Akut mellemørebetændelse (AOM)

Prevnars effekt mod mellemørebetændelse blev vurderet i to kliniske forsøg: et forsøg med finske spædbørn på National Public Health Institute og et effektforsøg med amerikanske spædbørn på Northern California Kaiser Permanente (NCKP).

Det finske otitis media-forsøg (FinOM) var et randomiseret, dobbeltblindet forsøg, hvor 1.662 spædbørn blev ligeligt randomiseret til at modtage enten Prevnar eller en kontrolvaccine, Recombivax HB (hepatitis B-vaccine (rekombinant) [Hep B]) i alderen 2, 4, 6 og 12-15 måneder. alder. I dette studie, der blev udført mellem december 1995 og marts 1999, blev forældre til studiedeltagerne bedt om at medbringe deres børn til studieklinikkerne, hvis barnet havde luftvejsinfektioner eller symptomer, der tydede på akut mellemørebetændelse (AOM). Hvis AOM blev diagnosticeret, blev der udført en tympanocentese, og mellemørevæsken blev dyrket. Hvis *S. pneumoniae* blev isoleret, blev der udført serotypning; det primære endepunkt var effekt mod AOM-episoder forårsaget af vaccineserotyper i per-protokol-populationen. I NCKP-forsøget blev effekten af Prevnar mod mellemørebetændelse vurderet fra forsøgets begyndelse i oktober 1995 til april 1998. Otitis media-analysen omfattede 34.146 spædbørn randomiseret til at modtage enten Prevnar (N = 17.070) eller kontrolvaccinen (N = 17.076) i alderen 2, 4, 6 og 12-15 måneder. I dette forsøg blev der ikke udført rutinemæssig tympanocentese, og der blev ikke foretaget nogen standarddefinition af otitis.

Machine Translated by Google

Studielægerne anvendte RNA-medier. Det primære endepunkt for otitis media var effekt mod alle otitis media-episoder i populationen per protokol.

Vaccineeffekten mod AOM-episoder forårsaget af vaccineserotyper vurderet i det finske forsøg var 57 % (95 % CI: 44 %, 67 %) i per-protokol-populationen og 54 % (95 % CI: 41 %, 64 %) i intent-to-treat-populationen. Vaccineeffekten mod AOM-episoder forårsaget af vaccinerelaterede serotyper (6A, 9N, 18B, 19A, 23A), også vurderet i det finske forsøg, var 51 % (95 % CI: 27, 67) i per-protokol-populationen og 44 % (95 % CI: 20, 62) i intent-to-treat-populationen. Der var en ikke-signifikant stigning i AOM-episoder forårsaget af serotyper, der ikke var relateret til vaccinen, i per-protokol-populationen sammenlignet med børn, der modtog kontrolvaccinen, hvilket tyder på, at børn, der modtog Prevnar, syntes at have en øget risiko for otitis media på grund af pneumokok-serotyper, der ikke var repræsenteret i vaccinen. Vaccination med Prevnar reducerede dog samlet set antallet af pneumokok-otitis media-episoder. I NCKP-forsøget, hvor endepunktet var alle otitis media-episoder uanset ætiologi, var vaccineeffekten henholdsvis 7 % (95 % CI: 4 %, 10 %) og 6 % (95 % CI: 4 %, 9 %) i per-protokol- og intent-to-treat-analyserne. Adskillige andre otitis media-endepunkter blev også vurderet i de to forsøg.

Recidiverende AOM, defineret som 3 episoder på 6 måneder eller 4 episoder på 12 måneder, blev reduceret med 9 % i både per-protocol- og intent-to-treat-populationerne (95 % CI: 3 %, 15 % i per-protocol- og 95 % CI: 4 %, 14 % i intent-to-treat-populationen) i NCKP-forsøget; en lignende tendens blev observeret i det finske forsøg. NCKP-forsøget viste også en reduktion på 20 % (95 % CI: 2, 35) i placeringen af tympanostomirør i per-protocol-populationen og en reduktion på 21 % (95 % CI: 4, 34) i intent-to-treat-populationen. Data fra NCKP-forsøget, der blev akkumuleret gennem en forlænget opfølgningsperiode frem til 20. april 1999, hvor i alt 37.866 børn blev inkluderet (18.925 i Prevnar-gruppen og 18.941 i MnCC-kontrolgruppen), resulterede i lignende estimater for otitis media-effekt for alle endepunkter.

Prevnar 13 effektdata for voksne

Effekten af Prevnar 13 mod vaccinetype (VT) pneumokokinfektion erhvervet i samfundet (CAP) og IPD blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie udført over ~4 år i Holland12 (studie 12). I alt 84.496 forsøgspersoner på 65 år og derover modtog en enkelt dosis af enten Prevnar 13 eller placebo i en 1:1 randomisering; 42.240 forsøgspersoner blev vaccineret med Prevnar 13, og 42.256 forsøgspersoner blev vaccineret med placebo.

Det primære mål var at demonstrere effekten af Prevnar 13 i forebyggelsen af en første episode af bekræftet VT-CAP (defineret som tilstedeværelse af ÿ2 specificerede kliniske kriterier; røntgen af thorax i overensstemmelse med CAP bestemt af en central komité af radiologer; og positiv VT-specifik urinantigendetektionsanalyse (UAD) eller isolering af VT S. pneumoniae fra blod eller andet sterilt sted). De sekundære mål var at demonstrere effekten af Prevnar 13 i forebyggelsen af en første episode af 1) bekræftet ikke-bakteræmisk/non-invasiv (NB/NI) VT-CAP (en episode af VT-CAP, hvor bloddyrkningsresultatet og eventuelle andre dyrkningsresultater på et sterilt sted var negative for S. pneumoniae) og 2) VT-IPD (tilstedeværelsen af *S. pneumoniae* på et sterilt sted).

Machine Translated by Google

Overvågning for mistænkt lungebetændelse og influenzainfektion i pneumonien begyndte umiddelbart efter vaccination og fortsatte ved identifikation af et forudbestemt antal tilfælde. Forsøgspersoner, der havde en CAP- eller IPD-episode med symptomdebut mindre end 14 dage efter vaccination, blev ekskluderet fra alle analyser.

Medianvarigheden af opfølgning pr. forsøgsperson var 3,93 år. Prevnar 13 viste statistisk signifikant vaccineeffektivitet (VE) i forebyggelsen af de første episoder af VT pneumokok-CAP, ikke-bakteriæmisk/non-invasiv (NB/NI) VT pneumokok-CAP og VT-IPD (Tabel 15).

Tabel 15 - Vaccineeffekt for primære og sekundære effektmål – population per protokol

		Vaccinegruppe			
		Prevnar 13 N=42240	Placebo N=42256		
Effektivitetsendepunkt	**Samlet antal af episoder**	**n**	**n**	**VE (%)**	**(95,2 % KI)**
Primært endepunkt: Første tilfælde af bekræftet VT pneumokok CAP	139	49	90	45,6	(21,8, 62,5)
Sekundært endepunkt: Første episode af bekræftet NB/NI VT pneumokok-CAP	93	33	60	45	(14,2, 65,3)
Sekundært endepunkt: Første episode af VT-IPD	35	7	28	75	(41,1, 90,9)

Forkortelser: CAP = samfundserhvervet lungebetændelse; CI = konfidensinterval; NB/NI = ikke-bakteriemisk/ikke-invasiv; IPD = invasiv pneumokoksygdom; VE = vaccineeffektivitet; VT = vaccinetype.

14.2 Prevnar 13 kliniske forsøg med børn i alderen 6 uger til 17 år, spædbørn og børn i alderen 6 uger til 17 måneder

Prevnar 13's effektivitet mod invasiv pneumokoksygdom blev udledt fra sammenlignende studier af en amerikansk godkendt 7-valent pneumokokkonjugatvaccine, Prevnar, hvor Prevnar 13 fremkaldte antipolysaccharidbinding og funktionelle OPA-antistoffer, målt ved henholdsvis ELISA- og dOPA-analyser. Disse studier blev designet til at evaluere den immunologiske non-inferioritet af Prevnar 13 i forhold til Prevnar.

Kliniske forsøg er blevet udført i USA med en tidsplan på 2, 4, 6 og 12-15 måneder.

Det amerikanske noninferioritetsstudie2 (studie 2) var et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret forsøg, hvor 2 måneder gamle spædbørn blev tilfældigt tildelt til at modtage enten Prevnar 13 eller Prevnar i forholdet 1:1. De to vaccinegrupper var velafbalancerede med hensyn til race, etnicitet samt alder og vægt ved tilmelding. De fleste forsøgspersoner var hvide (69,1%), 19,6% var sorte eller afroamerikanere, og 2,4% var asiater; 82,1% af forsøgspersonerne var ikke-spansktalende og ikke-latinoer, og 17,3% var spansktalende eller latinoer. Samlet set var 54,0% af forsøgspersonerne drengebørn.

I studie 2 blev immunresponser sammenlignet hos forsøgspersoner, der fik enten Prevnar 13 eller Prevnar, ved hjælp af et sæt non-inferioritetskriterier. Co-primære endepunkter omfattede procentdelen af forsøgspersoner med serum pneumokok antikapsulært polysaccharid IgG ÿ0,35 ÿg/ml målt efter en måned.

Machine Translated by Google

efter den tredje dosis og geometriske middelkoncentrationer (GMC'er) af serumpneumokok-antikapselpolysaccharid-IgG en måned efter den fjerde dosis. Det anvendte assay til denne bestemmelse var en standardiseret ELISA, der involverede præabsorption af testsera med pneumokok-C-polysaccharid og serotype 22F-polysaccharid for at reducere uspecifik baggrundsreaktivitet. Responser på de 7 almindelige serotyper hos Prevnar 13- og Prevnar-modtagere blev sammenlignet direkte. Responser på de 6 yderligere serotyper hos Prevnar 13-modtagere blev hver især sammenlignet med den laveste respons observeret blandt Prevnar-serotyperne hos Prevnar-

Pneumokokimmunrespons efter tre doser

I studie 2 blev noninferioritetskriteriet for andelen af forsøgspersoner med pneumokok-antikapsulært polysaccharid-IgG-antistofkoncentrationer ÿ0,35 ÿg/ml en måned efter den tredje dosis opfyldt for 10 af de 13 serotyper. Undtagelserne var serotyperne 6B, 9V og 3.
Selvom responsen på serotyperne 6B og 9V ikke opfyldte den forudspecificerede noninferioritet kriterium var forskellene marginale.

Procentdelen af spædbørn, der opnår pneumokok-antikapsulært polysaccharid IgG-antistofkoncentrationer ÿ0,35 ÿg/ml en måned efter den tredje dosis, er vist nedenfor (Tabel 16).

Tabel 16: Procentdel af forsøgspersoner med antikapsulær antistofkoncentration ÿ0,35 µg/ml en måned efter en tredosisserie Administreret i alderen 2, 4 og 6 måneder, undersøgelse 2 a, b, c, d

Serotype	**Prevnar 13** N=249-252 (95% KI)	**Prevnar** N=250-252 (95% KI)	**Forskel i % af respondenterne** (95% KI)
Prevnar-serotyper			
4	94,4 (90,9, 96,9) 87,3	98,0 (95,4, 99,4) 92,8	-3,6 (-7,3, -0,1)
6B	(82,5, 91,1) 90,5 (86,2,	(88,9, 95,7) 98,4 (96,0,	-5,5 (-10,9, -0,1)
9V	93,8) 97,6 (94,9, 99,1)	99,6) 97,2 (94,4, 98,9)	-7,9 (-12,4, -4,0)
14	96,8 (93,8, 98,6) 98,0	98,4 (96,0, 99,6) 97,6	0,4 (-2,7, 3,5)
18 grader	(95,4, 99,4) 90,5 (86,2,	(99,4, 99,1) 94,0 (90,4,	-1,6 (-4,7, 1,2)
19F	93,8)	96,6)	0,4 (-2,4, 3,4)
23F			-3,6 (-8,5, 1,2)
Yderligere serotypese			
	95,6 (92,3, 97,8) 63,5	e	2,8 (-1,3, 7,2)
1	(57,1, 69,4) 89,7 (85,2,	e	-29,3 (-36,2, -22,4)
3 5	93,1) 96,0 (92,8, 98,1)	e	-3,1 (-8,3, 1,9)
6A	98,4 (96,0, 99,6) 98,4	e	3,2 (-0,8, 7,6)
7F	(96,0, 99,6)	e	5,6 (1,9, 9,7)
19A		e	5,6 (1,9, 9,7)

[a] Studier udført i USA NCT00373958 (studie 2).
[b] Evaluerbar immunogenicitetspopulation.
[c] Non-inferioritet blev opfyldt, når den nedre grænse for 95% CI for forskellen mellem grupperne (Prevnar 13 minus Prevnar) var større end -10%.
[d] Antistof målt ved en standardiseret ELISA, der involverer præabsorption af testsera med pneumokok C-polysaccharid og serotype 22F polysaccharid for at reducere uspecifik baggrundsreaktivitet.
eSammenligningen for de 6 yderligere serotyper var med den laveste responder af de 7 almindelige serotyper hos Prevnar-modtagere, hvilket for denne Analysen var serotype 6B (92,8 %; 95 % CI: 88,9, 95,7).

Machine Translated by Google

Funktionelle dOPA-antistofresponser blev fremkaldt for alle 13 serotyper, som vist i tabel 17.

Tabel 17: Geometriske gennemsnitstitre af pneumokok-dOPA-antistoffer en måned efter en serie med tre doser administreret klokken 2, 4 og 6 Måneder i alderen, studie 2 a, b, c

Serotype	Prevnar 13 N=91-94 (95% KI)	Prevnar N=89-94 (95% KI)
	Prevnar-serotyper	
4	359 (276, 468)	536 (421, 681)
6B	1055 (817, 1361)	1514 (1207, 1899)
9V	4035 (2933, 5553) 1240	3259 (2288, 4641)
14	(935, 1646) 276 (210,	1481 (1133, 1934)
18 grader	361) 54 (40, 74)	376 (292, 484)
19F	791 (605, 1034)	45 (34, 60)
23F		924 (709, 1204)
	Yderligere serotyper	
	52 (39, 69) 121	4 (4, 5)
1 3	(92, 158) 91 (67,	7 (5, 9)
5	123) 980 (783,	(4, 4)
6A	1226) 9494 (7339,	4 100 (66, 152)
7F	12281) 152 (105, 220)	128 (80, 206)
19A		7 (5, 9)

[a] Studier udført i USA NCT00373958 (studie 2).
[b] dOPA (opsonofagocytisk aktivitet) antistofassayet måler immunsera's evne, i forbindelse med komplement, til at mediere optagelse og drab af *S. pneumoniae* af fagocytiske celler.
[c] Evaluerbar immunogenicitetspopulation.

Pneumokokimmunrespons efter fire doser

I studie 2 var antistofkoncentrationerne efter dosis 4 højere for alle 13 serotyper end dem, der blev opnået efter den tredje dosis. Non-inferioritetskriteriet for pneumokok-antikapsulære polysaccharid-GMC'er efter 4 doser blev opfyldt for 12 af de 13 pneumokok-serotyper. Non-inferioritetskriteriet blev ikke opfyldt for responsen på serotype 3 (tabel 18).

Tabel 18: Pneumokok-IgG-GMC'er (µg/ml) en måned efter en serie med fire doser administreret efter 2, 4, 6 og 12-15 måneder, studie 2 a, b, c, d

Serotype	Prevnar 13 N=232-236 (95% KI)	Prevnar N=222-223 (95% KI)	GMC-forhold (95% KI)
	Prevnar-serotyper		
4	3,73 (3,28, 4,24)	5,49 (4,91, 6,13)	0,68 (0,57, 0,80)
6B	11,53 (9,99, 13,30) 2,62	15,63 (13,80, 17,69) 3,63	0,74 (0,61, 0,89)
9V	(2,34, 2,94) 9,11	(3,25, 4,05) 12,72	0,72 (0,62, 0,85)
14	(7,95, 10,45) 3,20	(11,22, 14,41) 4,70 (4,18,	0,72 (0,60, 0,86)
18 grader	(2,82, 3,64) 6,60	5,28) 5,60 (4,87, 6,43)	0,68 (0,57, 0,81)
19F	(5,85, 7,44) 5,07	7,84 (6,91, 8,90)	1,18 (0,98, 1,41)
23F	(4,41, 5,83)		0,65 (0,54, 0,78)
	Yderligere serotypese		
1	5,06 (4,43, 5,80) 0,94	e	1,40 (1,17, 1,66)
3	(0,83, 1,05) 3,72	e	0,26 (0,22, 0,30)
5	(3,31, 4,18) 8,20	e	1,03 (0,87, 1,20)
6A	(7,30, 9,20) 5,67	e	2,26 (1,93, 2,65)
7F	(5,01, 6,42) 8,55	e	1,56 (1,32, 1,85)
19A	(7,64, 9,56)	e	2,36 (2,01, 2,76)

[a] Studier udført i USA NCT00373958 (studie 2).
[b] Evaluerbar immunogenicitetspopulation.
[c] Non-inferioritet blev erklæret, hvis den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI for geometrisk middelværdiforhold (Prevnar 13:Prevnar) var større end 0,5.
[d] Antistof målt ved en standardiseret ELISA, der involverer præabsorption af testsera med pneumokok C-polysaccharid og serotype 22F polysaccharid for at reducere uspecifik baggrundsreaktivitet.
[e] Sammenligningen for de 6 yderligere serotyper var med den laveste responder af de 7 almindelige serotyper hos Prevnar-modtagere, hvilket i denne analyse var serotype 9V (3,63; 95 % CI 3,25, 4,05).

Machine Translated by Google

Efter den fjerde dosis var det funktionelle dOPA-antistofrespons for hver serotype kvantitativt større end responset efter den tredje dosis (se tabel 19).

Tabel 19: Geometriske gennemsnitstitre af pneumokok-dOPA-antistoffer en måned efter den fjerde dosis-evaluerbare immunogenicitet hos småbørn Population, Undersøgelse 2 a,b

Serotype	Prevnar 13 N=88-92 (95% KI)	Prevnar N=92-96 (95% KI)
	Prevnar-serotyper	
4	1180 (847, 1643) 3100	1492 (1114, 1999)
6B	(2337, 4111) 11856	4066 (3243, 5098)
9V	(8810, 15955) 2002 (1453,	18032 (14125, 23021)
14	2760) 993 (754, 1308)	2366 (1871, 2992)
18 grader	200 (144, 276) 2723	1722 (1327, 2236)
19F	(1961, 3782)	167 (121, 230)
23F		4982 (3886, 6387)
	Yderligere serotyper	
1	164 (114, 237) 380	5 (4, 6)
3	(300, 482) 300 (229,	12 (9, 16)
	393) 5 6A 2242 (1707,	5 (4, 6)
2945)		539 (375, 774)
7F 11629 (9054, 14938)		268 (164, 436)
19A 1024 (774, 1355)		29 (19, 44)

[a] Studier udført i USA NCT00373958 (studie 2).
[b] dOPA (opsonofagocytisk aktivitet) antistofassayet måler immunsera's evne, i forbindelse med komplement, til at mediere optagelse og drab af *S. pneumoniae* af fagocytiske celler.

Tidligere uvaccinerede ældre spædbørn og børn i alderen 7 måneder til 5 år

I et åbent beskrivende studie af Prevnar 13 i Polen4 (studie 4) fik børn i alderen 7 måneder til 11 måneder, 12 måneder til 23 måneder og 24 måneder til 5 år (før 6-års fødselsdagen), som ikke var tidligere behandlet med pneumokokkonjugatvaccine, henholdsvis 3, 2 eller 1 dosis Prevnar 13 i henhold til de alderstilpassede skemaer i tabel 2.

Serum-IgG-koncentrationer blev målt en måned efter den sidste dosis i hver aldersgruppe, og dataene er vist i tabel 20.

Tabel 20: Geometriske gennemsnitskoncentrationer af pneumokok-antikapsulært polysaccharid-IgG-antistof (ÿg/ml) en måned efter den endelige Prevnar 13 Catch-Up-dosis hos pneumokokvaccine-naive børn i alderen 7 måneder til 5 år efter aldersgruppe, studie 4 a,b

Serotype	3 doser Prevnar 13 til 11 måneder 12 til 23 måneder N=83-84 (95% KI)	2 doser Prevnar 13 7 N=104-110 (95% KI)	1 dosis Prevnar 13 fra 24 måneder til 5 år N=135-152 (95% KI)
	2,88 (2,44, 3,39) 2,74 (2,37, 3,16) 1,94 (1,68, 2,24) 1,86 (1,60,		1,78 (1,52, 2,08)
1 3	2,15) 3,63 (3,11, 4,23) 4,28 (3,78, 4,86) 2,85 (2,34, 3,46) 2,16		1,42 (1,23, 1,64)
4	(1,89, 2,47) 3,72 (3,12, 4,45) 2,62 (2,25, 3,06) 4,77 (3,90, 5,84)		3,37 (2,95, 3,85)
5	3,38 (2,81, 4,06) 5,30 (4,54, 6,18) 5,99 (5,40, 6,65) 2,56 (2,21,		2,33 (2,05, 2,64)
6A	2,96) 3,08 (2,69, 3,53) 8,04 (6,95, 9,30) 6,45 (5,48, 7,59) 2,77		2,96 (2,52, 3,47)
6B	(2,39, 3,23) 3,71 (3,29, 4,19) 4,77 (4,28, 5,33) 4,94 (4,31, 5,65)		3,41 (2,80, 4,16)
7F	2,88 (2,35, 3,54) 3,07 (2,68, 3,51) 2,16 (1,82, 2,55) 1,98 (1,64,		4,92 (4,26, 5,68)
9V	2,39)		2,67 (2,32, 3,07)
14			2,24 (1,71, 2,93)
18 grader			2,56 (2,17, 3,03)
19A			6,03 (5,22, 6,97)
19F			2,53 (2,14, 2,99)
23F			1,55 (1,31, 1,85)

[a] Studier udført i Polen NCT00452452 (Studie 4).
bÅben administration af Prevnar 13.
Bemærk – ClinicalTrials.govs NCT-nummer er som følger: NCT00452452 (Polen).

Machine Translated by Google

Børn i alderen 15 måneder til 59 måneder, der tidligere er vaccineret med Prevnar

I et åbent beskrivende studie i USA5 (studie 5) modtog børn i alderen 15 måneder til 59 måneder, der tidligere var blevet vaccineret med 3 eller 4 doser Prevnar, 2 doser Prevnar 13 (børn >15 år). til 23 måneder) eller 1 dosis Prevnar 13 (børn i alderen 24 måneder til 59 måneder). Dataene efter én dosis Prevnar 13 hos børn i alderen 24 måneder til 59 måneder er vist i tabel 21.

Tabel 21: Geometriske gennemsnitskoncentrationer af pneumokok-antikapsulært polysaccharid-IgG-antistof (ÿg/ml) en måned efter en Prevnar 13 Catch-Up-dosis til børn i alderen 24 til 59 måneder med 3 eller 4 tidligere doser af Prevnar, US Catch-Up Study 5 a,b

Serotype	**1 dosis Prevnar 13** **24 måneder til 59 måneder** N=173-175 (95% KI)
	2,43 (2,15, 2,75)
1 3	1,38 (1,17, 1,61)
5	2,13 (1,89, 2,41)
6A	12,96 (11,04, 15,21)
7F	4,22 (3,74, 4,77)
19A	14.18 (12.37, 16.25)

˜ Studier udført i USA NCT00761631 (studie 5).
bÅben administration af Prevnar 13.

Børn i alderen 5 til 17 år

I et amerikansk studie5 (studie 5) blev en enkelt dosis Prevnar 13 administreret til børn i alderen 5 til 9 år, som tidligere var blevet vaccineret med mindst én dosis Prevnar, og til pneumokokvaccine-naive børn i alderen 10 til 17 år.

Hos børn i alderen 5 til 9 år var de serotypespecifikke IgG-koncentrationer målt 1 måned efter vaccination ikke-inferiøre (dvs. den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI for det geometriske middelværdiforhold [GMR] på >0,5) i forhold til de tilsvarende IgG-koncentrationer hos småbørn (studie 3) 1 måned efter en fjerde pneumokokvaccination (efter den 4. dosis Prevnar for de 7 almindelige serotyper og efter den 4. dosis Prevnar 13 for de 6 yderligere serotyper), som vist i henholdsvis tabel 22 og 23.

Machine Translated by Google

Tabel 22: Pneumokok IgG GMC'er (µg/ml) en måned efter vaccination for 7 almindelige serotyper, Prevnar 13 hos børn i alderen 5 til 9 år Alder i studie 5 i forhold til Prevnar i studie 3 (efter småbørn)a,g,h

	Vaccinegruppe (som tilmeldt/randomiseret)							
	Prevnar 13 5 til 9 år (Undersøgelse 5)			Prevnar Dosis efter småbørn (Undersøgelse 3)				
Serotype	b n	GMCc	(95% konfidensintervall)	b n	GMCc	(95% konfidensintervall)	GMC Forhold	(95% KI)
Fælles								
4	169	8,45	(7,24, 9,87)	173	2,79	(2,45, 3,18)	3,03	(2,48, 3,71)
6B	171	53,56	(45,48, 63,07)	173	9,47	(8,26, 10,86)	5,66	(4,57, 6,99)
9V	171	9,51	(8,38, 10,78)	172	1,97	(1,77, 2,19)	4,83	(4,10, 5,70)
14	169	29,36	(24,78, 34,78)	173	8,19	(7,31, 9,18)	3,58	(2,93, 4,39)
18 grader	171	8,23	(7,13, 9,51)	173	2,33	(2,05, 2,65)	3,53	(2,91, 4,29)
19F	171	17,58	(14,95, 20,67)	173	3,31	(2,87, 3,81)	5,31	(4,29, 6,58)
23F	169	11.26	(9,79, 12,95)	173	4,49	(3,86, 5,23)	2,51	(2,04, 3,08)

¯ Studier udført i USA NCT00761631 (studie 5) og NCT00444457 (studie 3).
b n = Antal forsøgspersoner med en bestemt antistofkoncentration for den specificerede serotype.
c Geometriske gennemsnitskoncentrationer (GMC'er) blev beregnet ved hjælp af alle forsøgspersoner med tilgængelige data for den specificerede blodprøvetagning. GMC efter en vaccinationsserie med 4 doser med Prevnar (studie 3, efter småbørn).
d Konfidensintervaller (KI'er) er tilbagegående transformationer af et konfidensinterval baseret på Student t-fordelingen for den gennemsnitlige logaritme af koncentrationer.
e Forholdet mellem GMC'er: Prevnar 13 (studie 5) og Prevnar (studie 3) reference.
f KI'er for forholdet er tilbagetransformationer af et konfidensinterval baseret på Student t-fordelingen for den gennemsnitlige forskel mellem logaritmerne for målene [Prevnar 13 (studie 5) – Prevnar (studie 3)]. g Evaluerbar immunogenicitetspopulation.

¯ Non-inferioritet blev erklæret, hvis den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI for geometrisk middelværdiforhold var større end 0,5.

Tabel 23: Pneumokok IgG GMC'er (µg/ml) en måned efter vaccination for yderligere 6 serotyper, Prevnar 13 hos børn i alderen 5 til 9 år i studie 5 i forhold til Prevnar 13 i studie 3 (efter småbørn)a,gh

	Vaccinegruppe (som tilmeldt/randomiseret)							
	Prevnar 13 5 til 9 år (Undersøgelse 5)			Prevnar 13 Dosis efter småbørn (Undersøgelse 3)				
Serotype	b n	GMCc	(95% konfidensintervall)	b n	GMCc	(95% konfidensintervall)	GMC Forhold	(95% KI)
Ekstra								
	171	3,57	(3,05, 4,18)	1068	2,90	(2,75, 3,05)	1,23	(1,07, 1,42)
1	171	2,38	(2,07, 2,74)	1065	0,75	(0,72, 0,79)	3,17	(2,78, 3,62)
3 5	171	5,52	(4,82, 6,32)	1068	2,85	(2,72, 2,98)	1,94	(1,71, 2,20)
6A	169	21,51	(18,15, 25,51)	1063	7,11	(6,78, 7,46)	3,03	(2,64, 3,47)
7F	170	6,24	(5,49, 7,08)	1067	4,39	(4,18, 4,61)	1,42	(1,24, 1,62)
19A	170	17,18	(15,01, 19,67)	1056	8,44	(8,05, 8,86)	2,03	(1,78, 2,32)

¯ Studier udført i USA NCT00761631 (studie 5) og NCT00444457 (studie 3).
b n = Antal forsøgspersoner med en bestemt antistofkoncentration for den specificerede serotype.
c Geometriske gennemsnitskoncentrationer (GMC'er) blev beregnet ved hjælp af alle forsøgspersoner med tilgængelige data for den specificerede blodprøve. GMC efter en vaccinationsserie med 4 doser med Prevnar 13 (studie 3, efter småbørn).
d Konfidensintervaller (KI'er) er tilbagegående transformationer af et konfidensinterval baseret på Student t-fordelingen for den gennemsnitlige logaritme af koncentrationer.
e Forholdet mellem GMC'er: Prevnar 13 (studie 5) og Prevnar 13 (studie 3).
f KI'er for forholdet er tilbagetransformationer af et konfidensinterval baseret på Student t-fordelingen for den gennemsnitlige forskel mellem logaritmerne for målene [Prevnar 13 (studie 5) – Prevnar 13 (studie 3)]. g Evaluerbar immunogenicitetspopulation.

¯ Non-inferioritet blev erklæret, hvis den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI for geometrisk middelværdiforhold var større end 0,5.

Hos børn i alderen 10 til 17 år var OPA-GMT'er, målt ved mcOPA-analysen, 1 måned efter vaccination ikke-inferiøre (dvs. den nedre grænse for det 2-sidede 95 % CI for GMR for

Machine Translated by Google

>0,5) til mcOPA GMT'er i gruppen af 5- til 9-årige for 12 ud af 13 serotyper (undtagen serotype 3), som vist i tabel 24.

Tabel 24: Sammenligning af GMT'er for pneumokok-mcOPA en måned efter vaccination, Prevnar 13, hos børn i alderen 10 til 17 år I forhold til Prevnar 13 hos børn i alderen 5 til 9 åra ,g,h,i

	Vaccinegruppe (som tilmeldt)							
	Prevnar 13 (10 til 17 år)			Prevnar 13 (5 til 9 år)				
Serotype	b n	GMTc	(95% konfidensintervall)	b n	GMTc	(95% konfidensintervall)	GMT Forhold	(95% KI)
Fælles								
4	188	6912	(6101, 7831)	181	4629	(4017, 5334)	1,5	(1,24, 1,80)
6B	183	14224	(12316, 16427)	178	14996	(13164, 17083)	0,9	(0,78, 1,15)
9V	186	4485	(4001, 5028)	180	4733	(4203, 5328)	0,9	(0,80, 1,12)
14	187	6894	(6028, 7884)	176	4759	(4120, 5497)	1,4	(1,19, 1,76)
18 grader	182	6263	(5436, 7215)	175	8815	(7738, 10041)	0,7	(0,59, 0,86)
19F	184	2280	(1949, 2668)	178	1591	(1336, 1893)	1,4	(1,14, 1,81)
23F	187	3808	(3355, 4323)	176	3245	(2819, 3736)	1,2	(0,97, 1,42)
Ekstra								
	189	322	(275, 378)	179	191	(165, 221)	1,7	(1,36, 2,10)
1	181	114	(101, 130)	178	203	(182, 226)	0,6	(0,48, 0,67)
3 5	183	360	(298, 436)	178	498	(437, 568)	0,7	(0,57, 0,91)
6A	182	9928	(8457, 11655)	178	7514	(6351, 8891)	1,3	(1,05, 1,67)
7F	185	6584	(5829, 7436)	178	10334	(9099, 11737)	0,6	(0,53, 0,76)
19A	187	1276	(1132, 1439)	180	1180	(1048, 1329)	1,1	(0,91, 1,28)

¯ Studier udført i USA NCT00761631 (studie 5). n = Antal
b forsøgspersoner med en bestemt antistoftiter for den specificerede serotype.
c Geometriske middeltitre (GMT'er) blev beregnet ved hjælp af alle forsøgspersoner med tilgængelige data for den specificerede blodprøve.
d Konfidensintervaller (KI'er) er tilbagegående transformationer af et konfidensinterval baseret på Student t-fordelingen for den gennemsnitlige logaritme af titere.
e Forholdet mellem GMT'er: Prevnar 13 (10 til 17 år) og Prevnar 13 (5 til 9 år).
f KI'er for forholdet er tilbagevendende transformationer af et konfidensinterval baseret på Student t-fordelingen for den gennemsnitlige forskel i logaritmerne af målene [Prevnar 13 (10 til 17 år) – Prevnar 13 (5 til 9 år)] Studie 5.
g Evaluerbar immunogenicitetspopulation.
¯ Non-inferioritet blev erklæret, hvis den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI for geometrisk middelværdiforhold var større end 0,5.
¨ Individuelle mcOPA-antistofanalyseværdier under analysens LLOQ (nedre kvantificeringsgrænse) blev sat til 0,50*LLOQ med henblik på at beregne mcOPA-antistof-GMT.

14.3 Kliniske forsøg med Prevnar 13 immunogenicitet hos voksne

Seks fase 3- eller fase 4-kliniske forsøg6-8,10,11,13 blev udført i USA og Europa for at evaluere immunogeniciteten af Prevnar 13 i forskellige voksne aldersgrupper, hos personer, der enten ikke tidligere var vaccineret med PPSV23 (PPSV23 uvaccineret), eller som havde modtaget én dosis PPSV23 (PPSV23 tidligere vaccineret).

Hvert studie omfattede raske voksne og immunkompetente voksne med stabile underliggende sygdomme, herunder kronisk hjerte-kar-sygdom, kronisk lungesygdom, nyresygdomme, diabetes mellitus, kronisk leversygdom og medicinske risikotilstande og -adfærd (f.eks. alkoholisme og rygning), der vides at øge risikoen for alvorlig pneumokokpneumoni og invasiv pneumokoksygdom. En stabil medicinsk tilstand blev defineret som en medicinsk tilstand, der ikke kræver signifikant ændring i behandling (dvs. skift til ny behandlingskategori på grund af forværret sygdom) eller hospitalsindlæggelse for forværret sygdom 6-12 uger før modtagelse af studievaccinen.

Immunresponser fremkaldt af Prevnar 13 og PPSV23 blev målt ved hjælp af et mcOPA-antistofassay for de 13 pneumokok-serotyper indeholdt i Prevnar 13. Serotypespecifikke mcOPA-antistof-GMT'er målt 1 måned efter hver vaccination blev beregnet. For de 12 serotyper, der er fælles for begge vacciner, blev non-inferioritet mellem vacciner opfyldt, hvis den nedre grænse for det 2-sidede 95% konfidensinterval (CI) for GMT-forholdet (Prevnar 13/PPSV23) var større end 0,5.

Responsen på den yderligere serotype 6A, som findes i Prevnar 13, men ikke i PPSV23, blev vurderet ved at demonstrere en ÿ4-fold stigning i anti-6A mcOPA-antistoftiteren over præimmuniseringsniveauerne. En statistisk signifikant større respons for Prevnar 13 blev defineret for forskellen i procentdelene (Prevnar 13 minus PPSV23) af voksne, der opnåede en ÿ4-fold stigning i anti-6A mcOPA-antistoftiter, som den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI større end nul. Til sammenligning af mcOPA-antistof-GMT'er blev en statistisk større respons for serotype 6A defineret som den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI af GMT-forholdet (Prevnar 13/PPSV23) større end 2.

Ud af de 6 kliniske fase 3- eller fase 4-forsøg blev der udført 2 non-inferioritetsforsøg6,7, hvor immunresponserne på Prevnar 13 blev sammenlignet med immunresponserne på PPSV23; et hos voksne i alderen 18 til 64 år, der ikke var vaccineret med PPSV236 (studie 6), og et hos tidligere PPSV23-vaccinerede voksne i alderen ÿ70 år7 (studie 7). Et tredje studie sammenlignede immunresponserne på en enkelt dosis Prevnar 13 med responsen på Prevnar 13 administreret et år efter en dosis PPSV23 hos voksne i alderen 60 til 64 år, der var ikke vaccineret med PPSV23 ved 8. rekruttering.

(Studie 8). Studiet sammenlignede også immunresponser af PPSV23 som en enkelt dosis til responserne på PPSV23 administreret et år efter en dosis Prevnar 13. To studier vurderede samtidig administration af Prevnar 13 med sæsoninaktiveret Fluarix (IIV3) i USA10 (studie 10) og Europa11 (studie 11). Ét studie (studie 13) vurderede samtidig administration af Prevnar 13 med sæsoninaktiveret Fluzone Quadrivalent (IIV4) hos patienter med PPSV23 tidligere vaccinerede voksne i USA over 50 år.

Samlet set på tværs af de kliniske studier, der evaluerede immunogeniciteten af Prevnar 13 hos voksne, reagerede personer i alderen 18 til 64 år mindst lige så godt som personer på 65 år og derover, den aldersgruppe, der blev evalueret i et klinisk effektmålsstudie.

Kliniske forsøg udført på uvaccinerede voksne med PPSV23

I et aktivt kontrolleret, modificeret, dobbeltblindet klinisk forsøg6 (studie 6) med Prevnar 13 i USA blev uvaccinerede PPSV23-positive voksne i alderen 60 til 64 år tilfældigt tildelt (1:1) til at modtage Prevnar 13 eller PPSV23. Derudover blev voksne i alderen 18 til 49 år og 50 til 59 år inkluderet, og de modtog én dosis Prevnar 13 (åben undersøgelse).

[en] Modificeret dobbeltblindet tilstand betyder, at personalet på stedet, der dispenserede og administrerede vaccinen, var afblindede, men alt andet studiepersonale, inklusive hovedforskeren og forsøgspersonen, var blindede.

Machine Translated by Google

Hos voksne i alderen 60 til 64 år var de mcOPA-antistof-GMT'er, der blev fremkaldt af Prevnar 13, ikke ringere end dem, der blev fremkaldt af PPSV23, for de 12 serotyper, der er fælles for begge vacciner (se tabel 24). Derudover var den nedre grænse for 95 %-konfidensintervallet for mcOPA-antistof-GMT-forholdet (Prevnar 13/PPSV23) større end 1 for 8 af de fælles serotyper.

For serotype 6A, som er unik for Prevnar 13, var andelen af forsøgspersoner med en ÿ4-fold stigning efter Prevnar 13 (88,5%) statistisk signifikant større end efter PPSV23 (49,3%) hos PPSV23-uvaccinerede voksne i alderen 60 til 64 år. OPA-antistof-GMT'er for serotype 6A var statistisk signifikant større efter Prevnar 13 sammenlignet med efter PPSV23.
(se tabel 25).

De mcOPA-antistof-GMT'er, der blev fremkaldt af Prevnar 13 hos voksne i alderen 50 til 59 år, var ikke ringere end de tilsvarende mcOPA-antistof-GMT'er, der blev fremkaldt af Prevnar 13 hos voksne i alderen 60 til 64 år for alle 13 serotyper (se tabel 25).

Hos voksne i alderen 18 til 49 år var de mcOPA-antistof-GMT'er fremkaldt af Prevnar 13 ikke ringere end dem fremkaldt af Prevnar 13 hos voksne i alderen 60 til 64 år for alle 13 serotyper (se tabel 25).

Machine Translated by Google

Tabel 25: McOPA-antistof-GMT'er hos PPSV23-uvaccinerede voksne i alderen 18 til 49 år eller i alderen 50 til 59 år givet Prevnar 13 og hos voksne i alderen 60 til 64 år, der får Prevnar 13 eller PPSV23 (studie 6)a, b, c, d, e

Serotype	**Prevnar 13** **18-49 år** N=836-866 GMT	**Prevnar 13** **50-59 år** N=350-384 GMT	**Prevnar 13** **60-64 år** N=359-404 GMT	**PPSV23** **60-64 år** N=367-402 GMT	**Prevnar 13** **18-49 slægtning til 60-64 år** GMT-forhold (95% KI)	**Prevnar 13** **50-59 i forhold til 60-64 år** GMT-forhold (95% KI)	**Prevnar 13** **Relativ til PPSV23, 60-64 år** GMT-forhold (95% KI)
1	353	211	158	119	2.4 (2,03, 2,87)	1.3 (1,07, 1,65)	1.3 (1,07, 1,65)
3	91	94	96	90	1.0 (0,84, 1,13)	1.0 (0,82, 1,18)	1.1 (0,89, 1,29)
4	4747	2904	2164	1405	2.3 (1,92, 2,76)	1.3 (1,06, 1,70)	1,5 (1,18, 2,00)
5	386	322	236	198	1.9 (1,55, 2,42)	1.4 (1,08, 1,74)	1.2 (0,95, 1,50)
6Ah	5746	4469	2766	343	2.2 (1,84, 2,67)	1.6 (1,28, 2,03)	8.1 (6,11, 10,67)
6B	9813	3350	2212	998	4.9 (4,13, 5,93)	1,5 (1,20, 1,91)	2.2 (1,70, 2,89)
7F	3249	1807	1535	829	2,9 (2,41, 3,49)	1.2 (0,98, 1,41)	1.9 (1,52, 2,26)
9V	3339	2190	1701	1012	2,9 (2,34, 3,52)	1.3 (1,08, 1,53)	1.7 (1,40, 2,02)
14	2983	1078	733	819	4.9 (4,01, 5,93)	1,5 (1,14, 1,89)	0,9 (0,69, 1,16)
18 grader	3989	2077	1834	1074	2.3 (1,91, 2,79)	1.1 (0,89, 1,44)	1.7 (1,32, 2,21)
19A	1580	968	691	368	2.3 (2,02, 2,66)	1.4 (1,17, 1,68)	1.9 (1,53, 2,30)
19F	1533	697	622	636	3.0 (2,44, 3,60)	1.1 (0,89, 1,41)	1.0 (0,78, 1,23)
23F	1570	531	404	87	4.2 (3,31, 5,31)	1.3 (0,96, 1,80)	4.6 (3,37, 6,38)

GMT, geometrisk middeltiter.

¯ Undersøgelse udført i USA NCT00427895 (undersøgelse 6).

[b] Non-inferioritet blev defineret for de 13 serotyper hos voksne i alderen 18 til 49 år, for de 12 almindelige serotyper hos voksne i alderen 60 til 64 år og for de 13 serotyper hos voksne i alderen 50 til 59 år som den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI for GMT-forhold større end 0,5.

[c] mcOPA-antistof for de 11 serotyper, der er unikke for PPSV23, men ikke indeholdt i Prevnar 13, blev ikke målt.

[d] Individuelle mcOPA-antistofanalyseværdier under analysens LLOQ (nedre kvantificeringsgrænse) blev sat til 0,50*LLOQ med henblik på at beregne mcOPA-antistof-GMT.

[e] Evaluerbar immunogenicitetspopulation.

[f] Åben administration af Prevnar 13.

g For serotype 6A, som er unik for Prevnar 13, blev et statistisk signifikant større respons defineret til analyse i kohorte 1 som den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI for GMT-forholdet (Prevnar 13/PPSV23) større end 2.

¯ 6A er en serotype, der er unik for Prevnar 13, men som ikke findes i PPSV23.

Kliniske forsøg udført på tidligere PPSV23-vaccinerede voksne

I et fase 3 aktivt kontrolleret, modificeret dobbeltblindet klinisk forsøg7 (studie 7) med Prevnar 13 i USA og Sverige blev tidligere PPSV23-vaccinerede voksne i alderen ÿ70 år, som havde modtaget én dosis PPSV23 ÿ5 år tidligere, tilfældigt tildelt (1:1) til at modtage enten Prevnar 13 eller PPSV23.

Machine Translated by Google

De mcOPA-antistof-GMT'er, der blev fremkaldt af Prevnar 13, var ikke ringere end dem, der blev fremkaldt af PPSV23 for de 12 fælles serotyper, når Prevnar 13 eller PPSV23 blev administreret mindst 5 år efter en tidligere dosis af PPSV23. Derudover var den nedre grænse for 95%-konfidensintervallet for mcOPA-antistof-GMT-forholdet (Prevnar 13/PPSV23) større end 1 for 9 af de fælles serotyper.

For serotype 6A, som er unik for Prevnar 13, var andelen af forsøgspersoner med en ÿ4-fold stigning i mcOPA-antistoftitre efter Prevnar 13 (71,1%) statistisk signifikant større end efter PPSV23 (27,3%) hos tidligere PPSV23-vaccinerede voksne i alderen ÿ70 år. mcOPA Antistof-GMT'er for serotype 6A var statistisk signifikant højere efter Prevnar 13 sammenlignet med efter PPSV23.

Dette kliniske forsøg viste, at vaccination med Prevnar 13 hos voksne i alderen ÿ70 år, der tidligere var blevet vaccineret med PPSV23 ÿ5 år tidligere, fremkaldte ikke-inferiøre immunresponser sammenlignet med revaccination med PPSV23 (se tabel 26).

Tabel 26: mcOPA-antistof-GMT'er hos PPSV23-tidligere vaccinerede voksne i alderen ÿ70 år, der har fået Prevnar 13 eller PPSV23 (Undersøgelse 7)[a, b, c, d, e, f]

Serotype	Prevnar 13 N=400-426 GMT	PPSV23 N=395-445 GMT	Prevnar 13 I forhold til PPSV23	
			GMT-forhold	(95% KI)
	93	66	1,4	(1,14, 1,72)
1	59	53	1,1	(0,92, 1,31)
3	613	263	2,3	(1,76, 3,10)
4	100	61	1,6	(1,35, 2,00)
5 6Ag	1056	160	6,6	(5,14, 8,49)
6B	1450	565	2,6	(2,00, 3,29)
7F	559	481	1,2	(0,97, 1,39)
9V	622	491	1,3	(1,08, 1,49)
14	355	366	1,0	(0,76, 1,23)
18C	972	573	1,7	(1,33, 2,16)
19A	366	216	1,7	(1,40, 2,07)
19F	422	295	1,4	(1,16, 1,77)
23F	177	53	3,3	(2,49, 4,47)

GMT, Geometrisk middeltiter.

¨ Studie udført i USA og Sverige NCT00546572 (Studie 7).

[b] For de 12 almindelige serotyper blev noninferioritet defineret som den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI for GMT-forholdet (Prevnar 13/PPSV23) større end 0,5.

[c] For serotype 6A, som er unik for Prevnar 13, blev en statistisk signifikant større respons defineret som den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI for GMT-forholdet (Prevnar 13/PPSV23) større end 2.

[d] mcOPA-antistof for de 11 serotyper, der er unikke for PPSV23, men ikke indeholdt i Prevnar 13, blev ikke målt.

[e] Individuelle mcOPA-antistofanalyseværdier under analysens LLOQ (nedre kvantificeringsgrænse) blev sat til 0,50*LLOQ med henblik på at beregne mcOPA-antistof-GMT.

[f] Evaluerbar immunogenicitetspopulation.

g 6A er en serotype, der er unik for Prevnar 13, men ikke indeholdt i PPSV23.

Klinisk forsøg med sekventiel vaccination af Prevnar 13 og PPSV23 i PPSV23 Uvaccinerede voksne

I et randomiseret klinisk forsøg udført på voksne i alderen 60 til 64 år, der ikke var vaccineret med PPSV238 (studie 8), modtog 223 forsøgspersoner PPSV23 efterfulgt af Prevnar 13 et år senere (PPSV23/Prevnar 13), og 478 modtog kun Prevnar 13. McOPA-antistoftitre blev målt 1 måned efter vaccination med Prevnar 13 og er vist i tabel 26. McOPA-antistof-GMT'er hos dem, der modtog Prevnar 13 et år efter PPSV23, var lavere sammenlignet med dem, der kun modtog Prevnar 13. Tilsvarende i tidligere eksplorative analyser af PPSV23

Hos vaccinerede voksne i alderen ÿ70 år i studie 7 blev der observeret nedsatte mcOPA-antistof-GMT'er hos dem, der fik Prevnar 13 et år efter PPSV23, sammenlignet med dem, der alene fik Prevnar 13.

Tabel 27: mcOPA-antistof-GMT'er for Prevnar 13-serotyperne hos PPSV23-uvaccinerede voksne i alderen 60 til 64 år givet Prevnar 13 alene eller Prevnar 13 et år efter PPSV23 (studie 8) (PPSV23/Prevnar 13)a,b,c,d

	Prevnar 13 N=410-457		PPSV23/Prevnar 13 N=180-196	
Serotype	GMT	(95 % CI)	GMT	(95% KI)
1	219	(191, 252)	88	(72, 109)
3	78	(69, 88)	54	(45, 65)
4	2590	(2257, 2973)	988	(802, 1218)
5	258	(218, 305)	112	(90, 139)
6Ae	2947	(2536, 3426)	1210	(962, 1522)
6B	2165	(1845, 2540)	832	(654, 1059)
7F	1518	(1339, 1721)	407	(342, 485)
9V	1279	(1142, 1432,	495	(426, 575)
14	790	1432) (3432)	515	(402, 659)
18C	1683	(1432) (3432)	650	(504, 839)
19A	717	(1432) (46)	299	(248, 361)
19F	812	(629, 818)	360	(293, 442)
23F	384	(702, 939) (312, 472)	142	(104, 193)

GMT = Geometrisk middeltiter.

⁻ Studie udført i USA NCT00574548 (studie 8).

[b] Evaluerbar immunogenicitetspopulation.

cmcOPA-antistof for de 11 serotyper, der er unikke for PPSV23, men ikke indeholdt i Prevnar 13, blev ikke målt.

[d] Individuelle mcOPA-antistofanalyseværdier under analysens LLOQ (nedre kvantificeringsgrænse) blev sat til 0,50*LLOQ med henblik på at beregne mcOPA-antistof-GMT.

[e] 6A er en serotype, der er unik for Prevnar 13, men som ikke findes i PPSV23.

I studie 8 modtog 266 forsøgspersoner også Prevnar 13 efterfulgt af PPSV23 et år senere (Prevnar 13/ PPSV23). mcOPA-antistof-GMT'er efter PPSV23 administreret et år efter Prevnar 13 (Prevnar 13/PPSV23) var ikke-inferiøre i forhold til dem efter en enkelt dosis PPSV23 (N = 237) for de 12 almindelige serotyper [den nedre grænse for 95 % CI for GMT-forholdet [Prevnar 13/PPSV23 i forhold til PPSV23] var > 0,5] (se tabel 27). I studie 6, som blev udført på PPSV23-uvaccinerede voksne i alderen 60 til 64 år, modtog 108 forsøgspersoner PPSV23 3,5 til 4 år efter Prevnar 13 (Prevnar 13/PPSV23), og 414 modtog en enkelt dosis PPSV23. Højere serotypespecifikke mcOPA-antistof-GMT-forhold [(Prevnar 13/PPSV23)/PPSV23] blev generelt observeret sammenlignet med doseringsintervallet på et år i studie 8.

Machine Translated by Google

Tabel 28: mcOPA-antistof-GMT'er for Prevnar 13-serotyperne hos PPSV23-uvaccinerede voksne i alderen 60 til 64 år givet PPSV23 et år efter Prevnar 13 i forhold til PPSV23 alene (studie 8) [a, b, c, d]

	Prevnar 13/PPSV23 N=216-233		PPSV23 N=214-229		GMT-forhold (Prevnar 13/PPSV23) / PPSV23	
Serotype 1	GMT	95% CI	GMT	95 % CI	Forhold	95% KI
	155	(131, 182)	161	(131, 198)	1,0	(0,74, 1,25)
	127	(111, 145)	83	(71, 98)	1,5	(1,23, 1,87)
3 4	1409	(1202, 1651)	1468	(1139, 1893)	1,0	(0,71, 1,29)
5	220	(184, 264)	178	(144, 222)	1,2	(0,93, 1,64)
6Ae	1366	(1122, 1663)	400	(306, 524)	3,4	(2,45, 4,77)
6B	1345	(1113, 1625)	875	(689, 1111)	1,5	(1,14, 2,08)
7F	748	(653, 857)	719	(598, 865)	1,0	(0,83, 1,31)
9V	848	(731, 984)	824	(694, 977)	1,0	(0,82, 1,29)
14	711	(521, 49)	869	(677, 7715)	0,8	(0,59, 1,13)
18 grader	1115	(521, 49) (408,	912	(1,715) (1,715)	1,2	(0,89, 1,67)
19A	471	543) (697,	390	(1,715) 477)	1,2	(0,94, 1,55)
19F	819	963) (169,	626	(504, 779)	1,3	(1,00, 1,71)
23F	216	277)	84	(62, 114)	2,6	(1,74, 3,79)

GMT = Geometrisk middeltiter.

[a] Studie udført i USA NCT00574548 (studie 8).

bEvaluerbar immunogenicitetspopulation.

cmcOPA-antistof for de 11 serotyper, der er unikke for PPSV23, men ikke indeholdt i Prevnar 13, blev ikke målt.

[d] Individuelle mcOPA-antistofanalyseværdier under analysens LLOQ (nedre kvantificeringsgrænse) blev sat til 0,50*LLOQ med henblik på at beregne mcOPA-antistof-GMT.

[e] 6A er en serotype, der er unik for Prevnar 13, men ikke findes i PPSV23. Anti-6A mcOPA-antistof-GMT'er var beskrivende.

14.4 Samtidig vaccineadministration

Spædbørn og småbørn

Samtidig administration af rutinemæssige amerikanske spædbørnsvacciner *[se Lægemiddelinteraktioner (7.1)]* med Prevnar 13 blev evalueret i to studier: Studie 2 *[se Kliniske studier (14.2)],* Pneumokokimmunrespons efter tre doser2 , og den amerikanske lotkonsistensundersøgelse3 (undersøgelse 3). I I studie 3 blev forsøgspersonerne tilfældigt tildelt et af 3 lotter af Prevnar 13 eller Prevnar i forholdet 2:2:2:1. Det samlede antal vaccinerede spædbørn var 6632 (studie 2) og 16993 (studie 3). Immunresponser på samtidig vaccineantigener blev sammenlignet hos spædbørn, der fik Prevnar og Prevnar 13. Respons på difteritoksoid, tetanustoksoid, kighoste, polio type 1, 2 og 3, hepatitis B, PRP-T, PRP-OMP, mæslinger og skoldkopperantigener hos Prevnar 13-modtagere var ens med dem hos Prevnar-modtagere. Baseret på begrænsede data var responser på fåresyge- og røde hundeantigener hos Prevnar 13-modtagere ens med dem hos Prevnar-modtagere.

Voksne ÿ50 år

Samtidig administration med QIV

Prevnar 13 blev administreret til voksne ÿ50 år, der tidligere var vaccineret med PPSV23, samtidig med en amerikansk godkendt inaktiveret influenzavaccine, quadrivalent (IIV4) (Fluzone Quadrivalent) i influenzasæsonen 2014/2015 (Studie 13) *[se Bivirkninger (6.2) og Lægemiddelinteraktioner (7.1)].* En studiegruppe modtog Prevnar 13 og IIV4 samtidigt, efterfulgt cirka en måned senere af placebo. En anden studiegruppe modtog IIV4 og placebo samtidigt, efterfulgt cirka en måned senere af Prevnar 13.

Serotypespecifikke pneumokokantistofresponser blev målt en måned efter Prevnar 13-vaccination som OPA GMT'er. Non-inferioritet blev påvist for hver pneumokok-serotype, hvis den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI for GMT-forholdet (Prevnar 13 + IIV4 i forhold til Prevnar

13 alene) var >0,5. Selvom OPA-antistofresponserne på Prevnar 13 generelt syntes at være en smule lavere, når Prevnar 13 blev administreret samtidig med IIV4 sammenlignet med Prevnar 13 administreret alene, blev der påvist non-inferioritet for alle Prevnar 13 pneumokok-serotyper, der blev evalueret i studie 13.

Stammespecifikke influenzaantistofresponser blev målt en måned efter IIV4 som hæmagglutinininhiberingsassay (HAI) titere. HAI GMT'er blev evalueret for hver IIV4-stamme i studie 13. Non-inferioritet blev påvist, hvis den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI for HAI GMT-forholdet (Prevnar 13 + IIV4 i forhold til IIV4 + Placebo) var >0,5. Non-inferioritet blev påvist for hver IIV4-vaccinestamme, der blev evalueret i studie 13.

Samtidig administration med TIV

To randomiserede, dobbeltblindede kliniske forsøg evaluerede immunogeniciteten af Prevnar 13 givet sammen med IIV3 (efterår 2007/forår 2008 Fluarix, A/H1N1, A/H3N2 og B-stammer) i PPSV23
uvaccinerede voksne i alderen 50 til 59 år10 (Studie 10, udført i USA) og hos voksne ÿ65 år11 (Studie 11, udført i Europa). Baseret på analyse af den primære præspecificerede sammenligning af serotypespecifikke antikapselpolysaccharid IgG GMC'er blev noninferioritet opfyldt for alle serotyper hos voksne i alderen 50-59 år og for 12 ud af 13 serotyper hos voksne ÿ65 år.

15 REFERENCER

ClinicalTrials.gov-identifikatorer for studier er inkluderet nedenfor:

1. Undersøgelse 1 NCT00205803
2. Undersøgelse 2 NCT00373958
3. Undersøgelse 3 NCT00444457
4. Undersøgelse 4 NCT00452452
5. Undersøgelse 5 NCT00761631
6. Undersøgelse 6 NCT00427895
7. Undersøgelse 7 NCT00546572
8. Undersøgelse 8 NCT00574548
9. Undersøgelse 9 NCT00500266
10. Undersøgelse 10 NCT00521586
11. Undersøgelse 11 NCT00492557
12. Undersøgelse 12 NCT00744263
13. Undersøgelse 13 NCT02124161

Machine Translated by Google

16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING

Fyldt sprøjte, 1 dosis (10 pr. pakke) – NDC 0005-1971-02.

Fyldt sprøjte, 1 dosis (1 pr. pakke) – NDC 0005-1971-05.

Efter forsendelse kan Prevnar 13 nå frem til temperaturer mellem 2ºC til 25ºC (36ºF til 77ºF).

Opbevares køligt ved 2ºC til 8ºC (36ºF til 46ºF) efter modtagelse.

Må ikke fryses. Kassér vaccinen, hvis den har været frossen.

Prevnar 13 er stabil ved temperaturer op til 25ºC (77ºF) i 4 dage. Disse data er ikke anbefalinger for forsendelse eller opbevaring, men kan vejlede beslutninger om brug i tilfælde af midlertidige temperaturudsving.

Spidshætten og gummistemplet på den fyldte sprøjte er ikke lavet af naturgummilatex.

17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

Inden administration af denne vaccine skal personen, forælder, værge eller anden ansvarlig voksen informeres om følgende:

- De potentielle fordele og risici ved immunisering med Prevnar 13 *[se Advarsler og Forholdsregler (5) og bivirkninger (6)].*

- Vigtigheden af at gennemføre immuniseringsserien, medmindre det er kontraindiceret.

Enhver mistænkt bivirkninger skal indberettes til deres sundhedspersonale.

Udlever vaccineinformationserklæringerne, som er tilgængelige gratis på Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hjemmeside (www.cdc.gov/vaccines).

Dette produkts etiket kan være blevet opdateret. For aktuelle og fuldstændige produktoplysninger, besøg venligst www.pfizer.com.

Pfizer

Manufactured by

Wyeth Pharmaceuticals Inc

A subsidiary of Pfizer Inc, Philadelphia, PA 19101

Amerikansk regeringslicens nr. 3

LAB-0469-17.0

CPT-kode 90670